

Family list

37 family members for:

JP3007259

Derived from 22 applications.

- 1 CHINOLINDERIVATE, IHRE HERSTELLUNG UND VERWENDUNGCHINOLINDERIVATE, IHRE HERSTELLUNG UND VERWENDUNG**
Publication info: AT117681T T - 1995-02-15
- 2 4-PHENYL-3-PHENYL(ALKYL)UREIDO-QUINOLINE DERIVATIVES**
Publication info: AU616542 B2 - 1991-10-31
- 3 4-PHENYL-3-PHENYL(ALKYL)UREIDO-QUINOLINE DERIVATIVES**
Publication info: AU3802589 A - 1990-01-18
- 4 QUINOLINE DERIVATIVES, THEIR PRODUCTION AND USE THEREOF AS INHIBITORS FOR ACYL-COA: CHOLESTEROL ACYLTRANSFERASE**
Publication info: CA1333068 C - 1994-11-15
- 5 QUINOLINE DERIVATIVES, THEIR PRODUCTION AND USE**
Publication info: CN1028754C C - 1995-06-07
CN1039416 A - 1990-02-07
- 6 Quinoline derivatives, their production and use**
Publication info: DE68920796D D1 - 1995-03-09
- 7 Quinoline derivatives, their production and use**
Publication info: DE68920796T T2 - 1995-07-06
- 8 Quinoline derivatives, their production and use**
Publication info: DK345989 A - 1990-01-13
DK345989D D0 - 1989-07-12
- 9 Quinoline derivatives, their production and use**
Publication info: EP0354994 A2 - 1990-02-21
EP0354994 A3 - 1991-05-15
EP0354994 B1 - 1995-01-25
- 10 Quinoline derivatives, their production and use**
Publication info: ES2066808T T3 - 1995-03-16
- 11 Quinoline derivatives, their production and use**
Publication info: FI93353B B - 1994-12-15
FI93353C C - 1995-03-27
FI893361 A - 1990-01-13
FI893361D D0 - 1989-07-11
- 12 Quinoline derivatives, their production and use**
Publication info: GR3015554T T3 - 1995-06-30
- 13 PROCESS FOR PRODUCING PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS AND NEW QUINOLINE DERIVATIVES AS A GROUP OF ACTIVE COMPONENTS**
Publication info: HU52059 A2 - 1990-06-28
HU210861 B - 1995-08-28
- 14 QUINOLINE DERIVATIVES, THEIR PRODUCTION AND USE**
Publication info: IE892088L L - 1990-01-12
- 15 COMPOSITIONS COMPRISING QUINOLINE DERIVATIVES, SOME SUCH NOVEL COMPOUNDS AND PROCESSES FOR THE PREPARATION OF SUCH DERIVATIVES**
Publication info: IL90815 A - 1993-07-08
IL90815D D0 - 1990-01-18
- 16 ACAT INHIBITOR, QUINOLINE DERIVATIVE AND PRODUCTION THEREOF**
Publication info: JP2028809C C - 1996-03-19
JP3007259 A - 1991-01-14
JP7053714B B - 1995-06-07
- 17 Quinoline derivatives, their production and use**
Publication info: NO177300B B - 1995-05-15
NO177300C C - 1995-08-23
NO892851 A - 1990-01-15

BEST AVAILABLE COPY

NO892851D D0 - 1989-07-10

18 SUBSTITUTED QUINOLINE DERIVATIVES AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

Publication info: NZ229911 A - 1991-08-27

19 Quinoline derivatives, their production and use

Publication info: PT91121 A - 1990-02-08

PT91121 B - 1995-01-31

20 METHOD OF SYNTHESIS OF QUINOLINE DERIVATIVE OR ITS SALT

Publication info: SU1838301 A3 - 1993-08-30

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

Family list

37 family members for:

JP3007259

Derived from 22 applications.

21 Quinoline derivatives, their production and use

Publication info: **US5254565 A** - 1993-10-19

22 QUINOLINE DERIVATIVES, THEIR PRODUCTION AND USE

Publication info: **ZA8905305 A** - 1990-05-30

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 平3-7259

⑬ Int. Cl.⁵

C 07 D 215/38
A 61 K 31/47

識別記号

ABN
ABS

庁内整理番号

8413-4C

⑭ 公開 平成3年(1991)1月14日

※

審査請求 未請求 請求項の数 4 (全32頁)

⑮ 発明の名称 ACAT阻害剤、キノリン誘導体及びその製造法

⑯ 特 願 平1-174390

⑰ 出 願 平1(1989)7月6日

優先権主張

⑱ 昭63(1988)7月12日 ⑲ 日本(JP) ⑳ 特願 昭63-174137

㉑ 昭63(1988)8月29日 ㉒ 日本(JP) ㉓ 特願 昭63-214266

㉔ 平1(1989)3月27日 ㉕ 日本(JP) ㉖ 特願 平1-75925

㉗ 発 明 者 目 黒 寛 司 兵庫県西宮市門戸荘2番21号

㉘ 発 明 者 池 田 衡 大阪府東大阪市西岩田3丁目3番13-712号

㉙ 出 願 人 武田薬品工業株式会社 大阪府大阪市中央区道修町2丁目3番6号

㉚ 代 理 人 弁理士 岩 田 弘

最終頁に続く

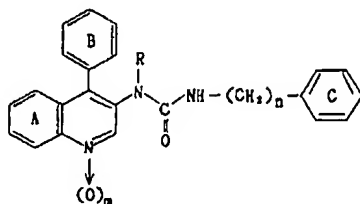
明 細 書

1. 発明の名称

ACAT阻害剤、キノリン誘導体及びその製造法

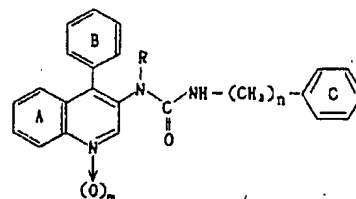
2. 特許請求の範囲

(1)一般式



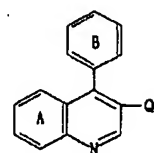
[式中、Rは水素、アルキルまたはアラルキル基を、
m,nは0または1を示し、A環、B環及びC環はそれぞれ置換基を有していてもよい。]で表わされるキノリン誘導体またはその塩を含有してなるアシル-CoA:コレステロールアシルトランスフェラーゼ阻害剤。

(2)一般式

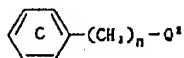


[式中、Rは水素、アルキルまたはアラルキル基を、
m,nは0または1を示し、m=1のときはA環、B環及びC環はそれぞれ置換基を有していてもよく、
m=0のときはA環及びC環はそれぞれ置換基を有していてもよく、B環は置換されているかあるいはB環が無置換の場合はC環はフッ素で置換されている。]で表わされるキノリン誘導体またはその塩。

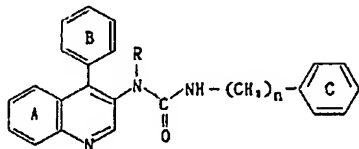
(3)一般式



で表わされる化合物またはその塩と一般式



で表わされる化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする、一般式



で表わされるキノリン誘導体またはその塩の製造

法 [上記式中、 Q^1 が $-\text{NH}-$ の時 Q^2 は $-\text{NCO}$ を、

Q^1 が $-\text{NCO}$ または $-\text{NCOX}$ の時 Q^2 は $-\text{NH}_2$ を、 R^1 はアルキルまたはアラルキル基を、 X はハロゲンを示し、他の記号は請求項(2)記載と同意義を示す]。

(4)一般式

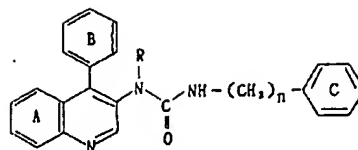
有するキノリン誘導体に関する。本発明の化合物は哺乳動物においてコレステロールの腸管からの吸収を阻害し、動脈壁でのコレステロールエステルの蓄積を抑制するので、高コレステロール血症、アテローム性動脈硬化症及びこれらに起因する各種疾患(例、心筋梗塞などの虚血性心疾患および脳梗塞、脳卒中などの脳血管障害など)の予防・治療薬として有用である。

従来の技術

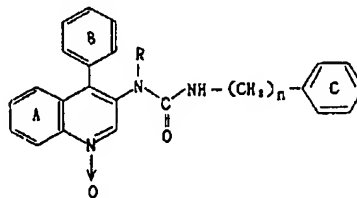
特公昭55-5502、イギリス特許1387477には6-クロロ-4-フェニル-3-(3-フェニルウレイド)キノリン(化合物A)、6-クロロ-3-[3-(4-クロロフェニル)ウレイド]-4-フェニルキノリン(化合物B)及び3-(3-ベンジルウレイド)-6,7-ジメトキシ-4-フェニルキノリン(化合物C)が具体的に記載され、抗潰瘍作用を有すると記載されている。

発明が解決しようとする課題

しかしこれらの化合物のACAT阻害作用、血中コレステロール低下作用など、動脈硬化用剤と



[式中、各記号は、請求項(1)記載の意義を有する。]で表わされる化合物を酸化することを特徴とする一般式



[式中、各記号は前記と同意義を有する。]で表わされる化合物の製造法。

3. 発明の詳細な説明

産業上の利用分野

本発明は優れたアシル-CoA:コレステロールアシルトランスフェラーゼ(ACAT)阻害作用を

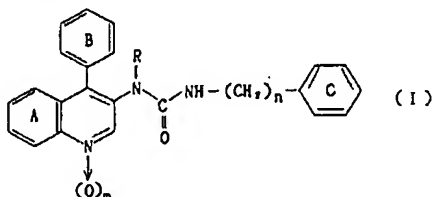
して有用な薬理作用については何ら報告も記載もなく、その後も全く検討されていない。従って、これらの化合物A、B、C及びその類縁化合物が動脈硬化用剤として有用か否かは全く検討されていなかった。

課題を解決するための手段

本発明者らは上記の化合物A、B、C及びその類縁化合物につき種々検討した結果、化合物B等の公知化合物及び上記公報、特許には具体的に記載されていない種々の新規化合物が強力なACAT阻害作用を示し、動脈硬化用剤として有用なことを見だし、これに基づいて本発明を完成した。

即ち、本発明は

(1)一般式



[式中、Rは水素、アルキルまたはアラルキル基を、 m, n は0または1を示し、A環、B環及びC環はそれぞれ置換基を有していてもよい。]で表わされるキノリン誘導体またはその塩を含有してなるA C A T阻害剤、

(2)一般式(1)で表わされるキノリン誘導体中 m が1であるか、あるいは m が0であってかつB環が置換されているかあるいはB環が無置換の場合はC環がフッ素で置換されている新規キノリン誘導体またはその塩、および

(3)上記(2)の新規キノリン誘導体またはその塩の製造法に関するものである。

一般式(1)中Rで示されるアルキル基としては、たとえば炭素数1~8の直鎖状または分枝状のものが好ましく、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチルなどが用いられる。Rで示されるアラルキル基としては、たとえばベンジル、1-フェニルエチル、2-フェニル

エチル、2-フェニルプロピル、3-フェニルプロピルなど炭素数7~9個のフェニルアルキル基が好ましく、さらにこれらのベンゼン環上には後述のA環、B環及びC環と同様の置換基を有していてもよい。また、Rは、上述のフェニルアルキル基におけるベンゼン環の代りに、チオフェン、フラン、ピリジン環などのヘテロ環の置換した炭素数5~8個のヘテロアリアルキル基であってもよい。Rの好ましい例は、たとえば水素等である。

n は0または1を示すが、 n が0である場合の方がより好ましい。A環、B環及びC環は置換基を有してもよく、この様な置換基としてはたとえばハロゲン、ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基、ハロゲン化されていてもよい低級アルコキシ基、ハロゲン化されていてもよい低級アルキルチオ基、ニトロ基、エステル化されていてもよいカルボキシル基、水酸基、 C_{1-6} アシルオキシ基(たとえばホルミルオキシ、アセトキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、2-メチルブ

ロピオニルオキシ等)、 C_{1-6} アシル基(たとえばホルミル、アセチル、プロピオニル等)等が用いられる。この様な置換基としてのハロゲンの例としてはフッ素、塩素、臭素及びヨウ素が用いられる。ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基としては、たとえば炭素数1~8の直鎖状または分枝状の低級アルキル及びこれらにハロゲン原子2~5個の置換したもの等が用いられ、例えばメチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-プロモエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、プロピル、3,3,3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、2-トリフルオロメチルエチル、ブチル、4,4,4-トリフルオロブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、5,5,5-トリフルオロペンチル、4-トリフルオロメチルブチル、ヘキシル、6,6,6-トリフルオロヘキシル、5-トリフルオロメチルペンチルなどが採用される。ハロゲン化されていてもよい低級アルコキシ及びハロ

ゲン化されていてもよい低級アルキルチオ基としては、たとえば上記低級アルキル基またはハロゲン化された低級アルキル基と、それぞれ酸素原子及び硫黄原子とが結合してできるハロゲン化されていてもよい低級アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい低級アルキルチオ基などが用いられる。またエステル化されていてもよいカルボキシル基としては、たとえばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなど炭素数1~6のアルキルでエステル化されたカルボキシル基等が用いられる。

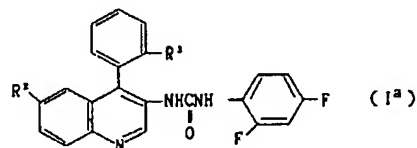
かかるA環、B環、C環の置換基は、それぞれの環のいずれの位置に置換していてもよく、かつそれぞれ同一または異って1~4個置換していてもよいが、中でも特に好ましい位置としては、A環の場合キノリン骨格の6位および/または8位であり、B環の場合は2位であり、C環の場合は2位および/または4位である。C環の置換基としては特に塩素またはフッ素が好ましく、とりわけ

2,4-ジフルオロ置換体が好ましい。

キノリン誘導体(I)の塩としては、たとえば塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、フマル酸、マレイン酸、クエン酸、酒石酸等の無機酸または有機酸との塩等が、またカルボキシル基等の酸性基が分子内に存在する場合はたとえばナトリウム、カリウム、カルシウム等のアルカリ金属またはアルカリ土類金属等との塩等が用いられる。

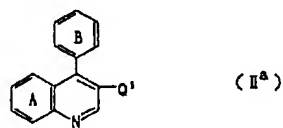
一般式(I)で表わされるキノリン誘導体の代表的な例としては、たとえば次の化合物等がある。

(i)一般式

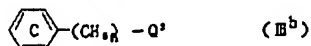


[式中、R¹及びR²は同一または相異ってハロゲンまたはC₁-4アルキル基を示す。]で表わされるキノリン誘導体またはその塩。R¹、R²で示され

その塩は、例えば一般式



で表わされる化合物またはその塩と一般式

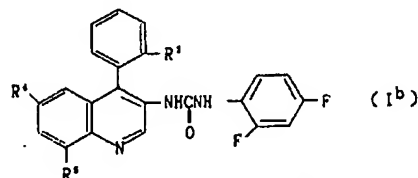


で表わされる化合物またはその塩とを反応させる

[上記式(II^a)、(III^b)中、Q¹が-NH^Rの時Q²は-NCOを、Q¹が-NCOまたは-NCOXの時Q²は-NH₂を、R¹はアルキルまたはアラルキル基を、Xはハロゲンを示し、他の記号は前記と同意義を示す。]等により製造することができる。R¹で示されるアルキル、アラルキル基としては、たとえば前記Rで述べたもの等が用いられる。Xで示されるハロゲンとしては、たとえばCl、Br等が用いられる。化合物(I)の具体的な

ハロゲンとしては、たとえばCl、Br、F等が用いられる。R¹、R²で示されるC₁-4アルキルとしては、たとえばメチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル等が用いられる。R²の好ましい例は、たとえばCl、メチル、エチル、i-プロピル等である。R³の好ましい例は、たとえばCl、メチル等である。

(ii)一般式

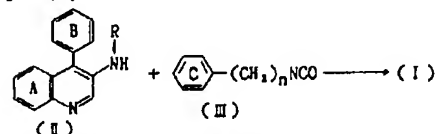


[式中、R¹、R²は同一または相異ってC₁-4アルキル基を、R³は前記と同意義を示す。]で表わされるキノリン誘導体またはその塩。R¹、R²で示されるC₁-4アルキルとしては、たとえば前記R¹で述べたもの等が用いられる。R¹、R²が共にたとえばメチル等である場合が好ましい。

一般式(I)で表わされるキノリン誘導体または

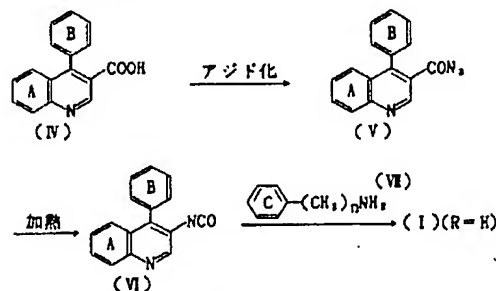
製法を次にしめす。

[A 法]



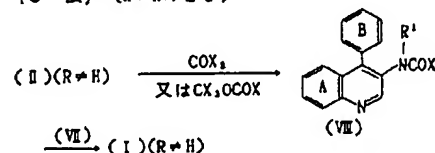
[式中の記号は前記と同意義を示す。]

[B 法] (R=Hのとき)



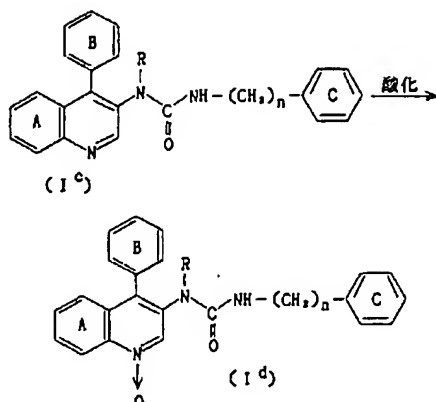
[式中の記号は前記と同意義を示す。]

[C 法] (R≠Hのとき)



[式中の記号は前記と同意義を示す。]

[D 法]



[式中の記号は前記と同意義を示す]。

前記の化合物(Ⅱ^a),(Ⅲ^b),(Ⅱ)~(Ⅷ)は塩の形で用いてもよく、この様な塩としてはたとえば前記化合物(Ⅰ)で述べたときもの等が用いられる。

[A 法]

3-アミノキノリン誘導体(Ⅱ)またはその塩とイソシアナトエステル(Ⅲ)とを反応させることに

これにアミン(Ⅶ)を反応させることにより R = H で示される化合物(Ⅰ)を製造する。カルボン酸を酸アジドに変換する方法は文献上種々知られており、本法においてそのいずれの方法も応用することができ、アジド化剤として例えばジフェニルホスホリルアジド(DPPA)等を用いることにより(Ⅳ)を(Ⅴ)に変換することができる。本アジド化反応は通常 A 法で用いられると同様の不活性溶媒中で行うことができる。塩基(例、トリエチルアミン、トリブチルアミン、N-メチルモルホリンなど)の存在下に反応を進めてもよい。また、通常約 0℃~50℃、好ましくは約 10℃~40℃の反応温度で行われる。DPPA の使用量は(Ⅳ)に対し、通常約 1~2 当量、好ましくは約 1~1.5 当量である。生成した(Ⅴ)は自体公知の手段により単離精製することもできるが、通常単離することなく反応混合物のまま加熱しイソシアナトキノリン(Ⅶ)に変換する。この変換反応はアジド化に用いたと同様の溶媒を用いるのがよい。通常約 60℃~150℃、好ましくは約 80℃~120℃

より化合物(Ⅰ)またはその塩を製造する。本反応は通常適宜の溶媒中で行なわれる。使用される溶媒は反応に不活性なものであればいかなるものでもよく、例えばエチルエーテル、イソプロピルエーテル、ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、酢酸メチル、酢酸エチルなどのエステル類、アセトン、メチルエチルケトンなどのケトン類、ピリジン、N,N-ジメチルホルムアミドなどが用いられる。反応は通常約 0℃~150℃、好ましくは約 15℃~120℃で行われる。(Ⅲ)の使用量は(Ⅱ)に対し通常約 1~5 当量、好ましくは約 1~3 当量である。反応時間は、用いられる原料、溶媒、反応温度等により異なるが、通常 5~70 時間、好ましくは 10~30 時間である。

[B 法]

本法ではまずキノリン-3-カルボン酸(Ⅳ)をアジド化して(Ⅴ)を製造し、ついでこれを加熱することにより 3-イソシアナトキノリン(Ⅶ)とし、

℃に加熱することによりこの変換反応は行なわれる。得られる(Ⅶ)は自体公知の手段で単離するかまたは単離することなく反応混合物のまま直ちに(Ⅶ)と反応させ R = H の目的物(Ⅰ)を製造することができる。(Ⅶ)との反応はたとえば A 法で用いられると同様の溶媒中で行うことができる。通常約 20℃~130℃、好ましくは約 60℃~

120℃の反応温度で行われる。(Ⅶ)の使用量は(Ⅵ)に対し通常約 1~3 当量、好ましくは約 1~2 当量である。反応の目的が達成される限り、反応時間は特に制限されない。

[C 法]

R ≠ H の目的化合物(Ⅰ)は C 法によっても製造できる。本法ではまず R ≠ H の原料化合物(Ⅱ)と式 C O X、又は C X₂ O C O X (式中の記号は前記と同意義)で表わされる化合物[例えばホスゲン、クロル炭酸トリクロルメチル(ホスゲン二量体)等]とを反応させて(Ⅷ)を製造する。この反応はたとえば A 法で用いられるものと同様の不活性溶媒中で行うことができる。必要により塩基(例、ト

リエチルアミン、トリブチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、キノリンなど)の存在下に反応を進めることもできる。通常約0℃～80℃、好ましくは約10℃から40℃の反応温度で行うことができる。ホスゲンまたはクロル炭酸トリクロルメチル等を使用する場合、これらの使用量は(II)(R≠H)に対しホスゲンとして通常約1～6当量、好ましくは約2～5当量である。生成する(VII)は自体公知の手段で単離するか単離することなく反応混合物のまま(VI)と反応させて(I)

(R≠H)を製造することができる。この反応もまたたとえば前記A法で用いられるものと同様の不活性溶媒中で行うことができる。必要により前記(VI)の製造で述べたものと同様の塩基の存在下に反応を促進させてもよい。通常約20℃～150℃、好ましくは約60℃～120℃の反応温度で行うことができる。また反応促進のためにたとえば4-ジメチルアミノピリジン等を加えて行ってもよい。

[D 法]

20℃～80℃、好ましくは約0℃～30℃で行われ、三臭化ホウ素の使用量は低級アルコキシ基1個に対し、約1～10当量好ましくは約1～5当量である。

また以上の方法で製造した化合物(I)中、A、BまたはC環にエステル化されたカルボキシル基またはアシロキシ基を含む場合、必要によりこれらを加水分解することによりそれぞれカルボキシル基または水酸基に変換することができる。本加水分解反応は通常溶媒(例、メタノール、エタノール、プロパノールなどのアルコール類等)の存在下にたとえば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウムなどのアルカリまたはアルカリ土類金属の水酸化物を用いて行うことができる。反応温度は約0℃～100℃、好ましくは約20℃～80℃である。

以上の方法で得られる目的化合物(I)は、それ自体公知の分離精製手段(例、濃縮、溶媒抽出、カラムクロマトグラフィー、再結晶など)を用いることにより精製、採取することができる。

$m=1$ の目的化合物(I)すなわち化合物(I^d)は $m=0$ の目的化合物(I)すなわち化合物(I^c)を酸化することにより行われる。本反応は過酸化水素または有機過酸を用いて行うことができ、かかる有機過酸としては例えば過ギ酸、過酢酸、過トリフルオロ酢酸、過安息香酸、 m -クロロ過安息香酸などが用いられる。反応条件は用いる酸化剤の種類によっても異なるが、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸及びこれらの含水溶媒、クロロホルム、ジクロルメタンなどの溶媒中、通常約10℃～100℃、好ましくは約20℃～80℃で行うことができ、酸化剤の使用量は(I^c)1モルに対し約1～10モル、好ましくは約1～5モルである。

以上のA～D法で製造した化合物(I)中、A、BまたはC環に低級アルコキシ基を含む場合、必要によりこれを例えば三臭化ホウ素などと反応させることにより、水酸基に変換することもできる。本反応は通常溶媒(例、ジクロルメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ベンゼン、トルエンなど)中約-

また、化合物(I)は、塩基性窒素原子を有しており、これが遊離形で得られる場合、または(および)カルボキシル基等の酸性基が分子内に遊離形のままで存在している場合は、常法に従って塩を形成させてもよく、また、塩の形で得られる場合には常法に従って遊離形としてもよい。

化合物(I)は優れたアシルーCoA:コレステロールアシルトランスフェラーゼ(ACAT)の阻害作用を有し、かつ急性毒性、遺伝毒性による毒性ともに弱い。ACATは細胞内でのコレステロールの高級脂肪酸エステル化に関わる酵素で、小腸におけるコレステロールの吸収及び細胞内でのコレステロールエステルの蓄積に重要な役割を果たしていることが知られている。従ってACAT阻害剤は食事性コレステロールの腸管からの吸収を阻害し、血中コレステロール値の上昇を抑制するとともに、動脈硬化における細胞内コレステロールエステルの蓄積を抑え、粥状硬化の進展を妨げることができる。本発明化合物(I)は従って哺乳動物(例、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネ

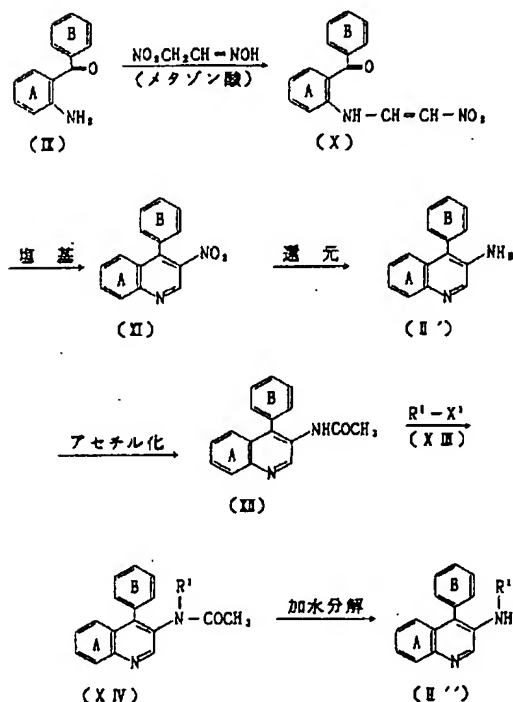
本発明化合物(1)を製造するための原料化合物は例えばつぎのようにして製造することができる。

(以下 余 白)

コ、イヌ、ウマ、ウシ、ヒツジ、サル、ヒトなど)における高コレステロール血症、アテローム性動脈硬化症、及びこれらに起因する疾患(例、心筋梗塞などの虚血性心疾患および脳梗塞・脳卒中などの脳血管障害など)に対する安全な予防・治療剤として有用である。

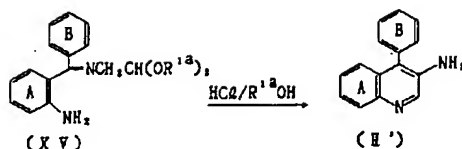
一般式(1)で表わされる化合物を上記の医薬品として用いる場合、適宜の薬理学的に許容され得る担体、賦形剤、希釈剤と混合し、粉末、顆粒、錠剤、カプセル剤、注射剤などの形態で経口的または非経口的に投与することができるが、コレステロールの吸収阻害の目的に使用するときは経口的に投与することがより好ましい。投与量は化合物の種類、投与ルート、症状、患者の年齢などによっても異なるが、例えば成人の高コレステロール血症患者に経口的に投与する場合、1日量は体重1Kgあたり約0.005~50mg、好ましくは約0.05~10mg、さらに好ましくは約0.2~4mgで、この量を1日1~3回に分割投与するのが好ましい。

[E 法]



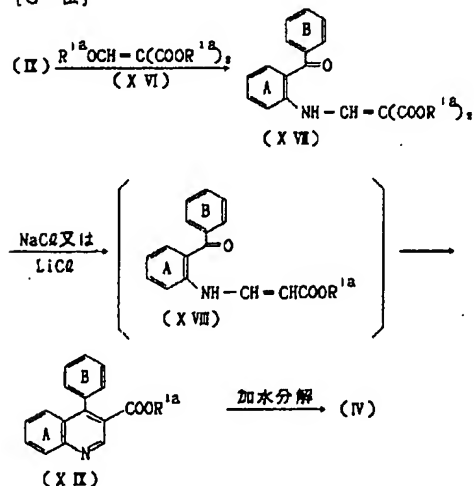
[式中、X¹は脱離基を、他の記号は前記と同意義を示す]。

[F 法]



[式中、R^{1a}は低級アルキル基を、他の記号は前記と同意義を示す]。

[G 法]



[式中、各記号は前記と同意義を示す]

[E 法]

2-アミノベンゾフェノン(II)を出発原料とし、(X)、(II)を経由して3-アミノキノリン(II')を製造する方法はすでにジャーナル オブ ケミカル ソサイエティ [Journal of Chemical Society], 3914頁(1953年)あるいは特公昭48-6474に記載されており、これらの方法またはこれに準じた方法により(II')を製造できる。また(II')のアセチル化についても特公昭48-6474あるいは薬学雑誌, 93巻, 1263頁(1973年)に記載された方法またはこれに準じた方法により行うことができ、化合物(II)を製造できる。(II)をついで(XIII)と反応させて(XIV)とし、これを加水分解することにより(II')を製造できる。(II)と(XIII)との反応は通常溶媒(例、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、N,N-ジメチルホルムアミドなど)中で行うことができる。塩基(例、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ナトリウムメチラート、ナトリウムエチラート、ナトリウムアミド、カリウムt-ブトキシド

反応温度で行うことができる。

また(II')は化合物(I')と化合物(XIII)とを直接反応させて製造することもでき、この場合は溶媒(例、四塩化炭素、クロロホルム、塩化メチレン、アセトン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、N,N-ジメチルホルムアミドなど)中、必要により炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、トリエチルアミンなどの塩基の存在下に行うことができる。反応温度は通常約-20℃~100℃好ましくは約0℃~60℃である。また(XIII)の使用量は(II')1モルに対し約1~5モル、好ましくは約1~2モル量である。

[F 法]

本法はすでに特公昭48-6474あるいは薬学雑誌, 93巻, 1263頁(1973年)に記載された方法またはこれに準じた方法により行うことができる。

[G 法]

2-アミノベンゾフェノン類(II)とアルコキシメチレンマロン酸ジエステルとの反応は、カナディ

などの存在下に反応を促進させてもよい。通常約-10℃~120℃、好ましくは約0℃~100℃で反応させることにより行われる。この際脱離基X¹としてはハロゲン(例、塩素、臭素、ヨウ素)、C₁-₄アルカンスルホニルオキシ基(例、メタンスルホニルオキシ基、エタンスルホニルオキシ基)、C₁-₄アルコキシスルホニルオキシ基(例、メトキシスルホニルオキシ基、エトキシスルホニルオキシ基)、C₁-₁₀アリールスルホニルオキシ基(例、ベンゼンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基)などが用いられる。塩基及び(XIII)の使用量は(II)に対しそれぞれ通常1~3当量である。得られる(XIV)は加水分解することにより(II')を製造できる。本加水分解反応は通常溶媒(例、メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール、酢酸など)の存在下に行うことができる。酸(例、塩酸、臭化水素酸、硫酸など)を(XIV)1モルに対して通常約2~20モル、好ましくは約3~15モル用いて行う。約60℃~120℃、好ましくは約70℃~100℃の

アン ジャーナル オブ ケミストリー

[Canadian Journal of Chemistry], 47巻, 489頁(1969年)に記載された方法またはこれに準じて行うことができる。ついで得られる(XVII)に食塩または塩化リチウムを加熱下に反応させてキノリン-3-カルボン酸エステル(XII)を製造する。本反応は通常ジメチルスルホキシド、スルホラン、N,N-ジメチルホルムアミドなどの溶媒中で行うのがよい。約120℃~220℃、好ましくは約150℃~200℃に加熱することにより行われる。用いる食塩または塩化リチウムの量は(XVII)に対し通常約1~20当量、好ましくは約2~10当量である。本反応ではまず中間体として化合物(XVIII)が生成し、これが脱水閉環して(XII)を与えられと考えられる。最後に得られる(XII)をアルカリ加水分解することにより(IV)を製造できる。本加水分解反応は通常溶媒(例、メタノール、エタノール、プロパノールなど)の存在下に行われる。水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウムなどアルカリまたはアルカ

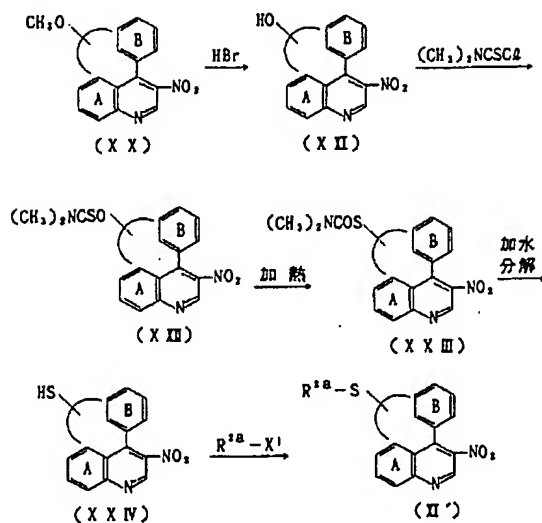
リ土類金属の水酸化物の存在下に反応を促進させることができる。約 20℃～100℃、好ましくは約 30～90℃の反応温度で行うことができる。

前記 E, F, G 法で得られる化合物 (II'), (II''), (IV) は自体公知の手段で単離後あるいは単離せず反応混合物のまま本発明の方法の原料として用いることもできる。

また環 A または環 B に置換チオ基を有する 3-ニトロ化合物 (II) は、例えばつぎのような反応式にしたがって製造することもできる。

(以下 余 白)

[H 法]



【式中の $\text{CH}_3\text{O}-$, $\text{HO}-$, $(\text{CH}_3)_2\text{NCSO}-$, $\text{HS}-$,

$\text{R}^{1\text{A}}-\text{S}-$ は A 環または (および) B 環上に置換基

$\text{CH}_3\text{O}-$, $\text{HO}-$, $(\text{CH}_3)_2\text{NCSO}-$, $\text{HS}-$, $\text{R}^{1\text{A}}-\text{S}-$ があることを示し、 $\text{R}^{1\text{A}}$ はハロ

ゲン化されていてよい低級アルキル基を、 X^1 は前記と同意義を示す]

[H 法]

まず A 環または (および) B 環上にメトキシ基を有する (XX) を臭化水素酸を用いて脱メチル化して (XI) を製造する。本反応は通常加熱還流下に臭化水素酸水溶液を溶媒として行う。必要により酢酸を溶解補助のため加えることもできる。得られるフェノール (XI) をついで N, N-ジメチルチオカルバモイルクロリドと反応させ (XXIII) を製造する。この反応は通常不活性溶媒 (例、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、クロロホルム、ジクロルメタン、酢酸エチル、N, N-ジメチルホルムアミド) 中で行うのがよい。通常約 -10℃～80℃、好ましくは約 0℃～80℃の反応温度で行うことができる。N, N-ジメチルチオカルバモイルクロリドの使用量は (XI) に対し通常約 1～2 当量、好ましくは約 1～1.5 当量である。(XI) は約 150℃～250℃、好ましくは約 170℃～230℃に加熱することに

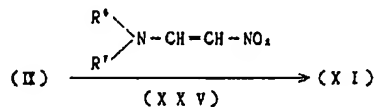
より (XXIII) に変換できる。この変換反応は通常溶媒なしで (XXIII) の融点以上に加熱することにより行われる。(XXIII) の加水分解反応は通常アルカリ性条件で行うことができる。例えば溶媒 (例、メタノール、エタノール、プロパノール、2-メトキシエタノール、ジオキサン、ジメトキシエタンなど) の存在下に水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウムなどを用いることにより有利に進行する。反応温度は通常約 10℃～100℃、好ましくは約 20℃～90℃である。(XXIV) のアルキル化反応は、溶媒 (例、メタノール、エタノール、プロパノール、ジメトキシエタン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、アセトン、N, N-ジメチルホルムアミドなど) 中、塩基 (例、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウムなど) の存在下に、 $\text{R}^{1\text{A}}-\text{X}^1$ を反応させることにより行われる。反応温度は通常 -10℃～100℃、好ましくは約 0℃～80℃であり、 $\text{R}^{1\text{A}}-\text{X}^1$ の使用量は (XXIV) に対し約 1～2 当

〔 1 法 〕

H法で得られる中間体(X II)と $R^{1a}-X^1$ とを反応させることにより(II')を製造する。中間体(X II)と $R^{1a}-X^1$ との本反応は上記H法における(X X IV)と $R^{1a}-X^1$ との反応と同様にして行うことができる。かくして得られる(II')は、自體公知の方法で単離することもできるが、単離することなく反応混合物のまま次の工程の原料として用いることもできる。

E 法におけるメタゾン酸の代りにニトロエナミン(X X V)を用いる下記の方法によっても(II)を一挙に製造することもできる。

〔 法 〕



〔式中 R', R'' は同一または相異って低級アルキル基、フェニル基またはベンジル基を示すか、R'

10モル、好ましくは約2〜6モルである。また使用する酸の量は(II)1モルに対し約1〜20モル、好ましくは約2〜10モルである。反応温度は通常約20℃〜100℃、好ましくは約50℃〜80℃である。

G 法における(X VI)の代りに化合物(X X VI)を用いる下記の方法によれば、化合物(X II)を一挙に製造することもできる。

〔K 法〕

$$(II) \xrightarrow[(XIX)]{(R^1O)_2CHCH_2COOR^1} (XII)$$

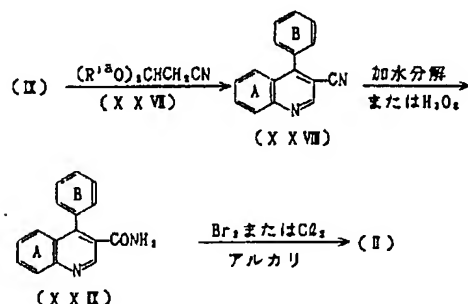
〔K 法〕

-744-

しくは約 0.05 ~ 0.5 モルである。反応は通常溶媒の沸点付近で行い、反応中に生成する水を分離しながら行うのが好ましい。

K 法における (X X VI) の代りに化合物 (X X VII) を用いると化合物 (X X VII) を製造することができ、(X X VII) はさらに (X X II) を経て化合物 (II) に導びくこともできる (L 法)。

[L 法]



[式中の記号は前記と同意義を示す]。

[L 法]

化合物 (II) と (X X VII) との反応は J 法における (IX) と (X X VI) との反応と同様にして行うことが

存在下に反応させ、いわゆるホフマン (Hofmann) 反応により (II) を製造する。本反応ではまず

(X X II) を溶媒中アルカリの存在下に臭素または塩素と反応させる。溶媒としてはジオキサン、ジメトキシエタン、メタノール、エタノールなどが、アルカリとしては水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどがそれぞれ使用される。本反応は

(X X II) とアルカリの混合物中に臭素または塩素を加えて行く方法で行っても、あるいはまずアルカリと臭素または塩素とを反応させて次亜臭素酸または次亜塩素酸を生成させ、その後に (X X II) を反応させる方法で行ってもよく、反応温度は通常約 -10℃ ~ 100℃ 好ましくは約 0℃ ~ 80℃ である。より低温度ではまずイソシアナト体 (VI) が生成し、ついで加水分解され (II) を生成するので、反応は一般に段階的に行うことが好ましく、まず約 0℃ ~ 20℃ で反応させた後適宜反応温度を上げるのが好ましい。本反応におけるアルカリの使用量は (X X II) 1 モルに対し約 2 ~ 8 モル、好ましくは約 4 ~ 6 モルであり、臭素または

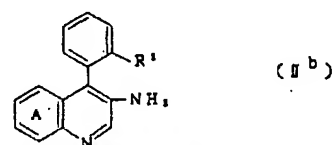
塩素の使用量は (X X II) 1 モルに対し約 1 ~ 3 モル、好ましくは約 1 ~ 1.5 モルである。化合物 (II) の好ましい例は、たとえば式 (II^b) の好ましい例は、たとえば式 (II^b)

また (X X VII) はアルカリの存在下に過酸化水素で酸化することによっても (X X II) に導びくことができる。本反応は通常加水分解に用いると同様の溶媒中、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリの存在下に行なわれる。アルカリ及び過酸化水素の使用量は (X X VII) 1 モルに対しそれぞれ約 1 ~ 10 モル、好ましくは約 1.5 ~ 5 モルであり、反応温度は約 10℃ ~ 100℃、好ましくは約 20℃ ~ 80℃ である。

つぎに (X X II) を臭素または塩素とアルカリの

塩素の使用量は (X X II) 1 モルに対し約 1 ~ 3 モル、好ましくは約 1 ~ 1.5 モルである。

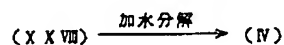
化合物 (II) の好ましい例は、たとえば式



[式中、R¹ は前記と同意義を、A 環はハロゲン及び C₁-、アルキル基より選ばれた 2 個で置換されている。] で表わされる化合物またはその塩等である。式 (II^b) 中の R¹ 及び A 環の置換基並びにその置換位置は、上記化合物 (I^a) 及び (I^b) の R¹, R², R³ 及び R⁴ で述べたごとくである。

L 法の間体 (X X VII) を加水分解して (IV) を製造する下記の方法を用いることもできる。

[M 法]



[M 法]

本加水分解反応は溶媒中酸またはアルカリを用いて行われるが、アルカリを用いるのがより好ましい。溶媒としてはメタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、2-メトキシエタノールなどが用いられ、アルカリとしては水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどが用いられる。アルカリの使用量は(X X VIII)1モルに対し通常約2~20モル、好ましくは約3~10モルである。反応は通常約60℃~150℃、好ましくは約80℃~130℃で行われる。

なお、前記E法の原料(X)は、たとえばジャーナル オブ オーガニック ケミストリー [Journal of Organic Chemistry], 26巻, 4488頁(1961年), 同誌, 27巻, 3781頁(1962年)等に記載の方法あるいはこれに準じた方法により、F法の原料(X V)は、たとえば特公昭48-6474, 薬学雑誌, 93巻, 1263頁(1973年)等に記載の方法あるいはこれに準じた方法により製造することができる。

またJ法における原料(X X V)は例えばシンセ

シス [Synthesis], 260頁(1982年)に記載の方法あるいはこれに準じた方法で製造することができる。

作 用

以下に本発明のキノリン誘導体(1)またはその塩の優れた有用性を示す薬理試験の結果を示す。

1. アシル-CoA:コレステロールアシルトランスフェラーゼ(A C A T)阻害作用。

[実験法]

酵素標本A C A Tはハイデル[Heider]らのジャーナル オブ リピット リサーチ [Journal of Lipid Research], 24巻, 1127頁(1982年)に記載の方法に従って、20時間絶食させた6週齢雄性スプリングダウレイ [Sprague-Dawley] ラットの小腸粘膜ミクロソーム画分から調製した。

A C A T活性はヘルゲルド [Helgerud] らの方法(ジャーナル オブ リピット リサーチ, 22巻, 271頁, 1981年)に従って、[1-¹⁴C]オレオイル-CoAと内因性コレステロールから

のラベル化コレステロールエステルの生成量を測定することによって算出した。

[結 果]

表1には被験化合物を 10^{-6} M~ 10^{-8} M添加したときのラベル化コレステロールエステル生成阻害率(%)をA C A T阻害作用の指標として示す。

(以下 余 白)

表 1

| 被験化合物 (実施例NO.) | 濃度(M) | A C A T阻害率(%) |
|-------------------|-----------|---------------|
| 1 | 10^{-6} | 88.3 |
| 4 | 10^{-6} | 75.0 |
| 11 | 10^{-6} | 85.5 |
| 13 | 10^{-6} | 84.5 |
| 14 | 10^{-6} | 90.1 |
| 15 | 10^{-6} | 91.6 |
| 17 | 10^{-6} | 90.1 |
| 18 | 10^{-6} | 85.9 |
| 21 | 10^{-6} | 91.8 |
| 22 | 10^{-6} | 96.8 |
| 23 | 10^{-6} | 98.0 |
| 23 | 10^{-7} | 94.1 |
| 23 | 10^{-8} | 34.3 |
| 24 | 10^{-6} | 88.5 |
| 25 | 10^{-6} | 77.0 |
| 26 | 10^{-6} | 87.4 |
| 27 | 10^{-6} | 97.2 |
| 28 | 10^{-6} | 92.7 |
| 29 | 10^{-6} | 98.2 |
| 30 | 10^{-6} | 98.5 |
| 31 | 10^{-6} | 96.9 |

つづく

| 被験化合物 (実施例NO.) | 濃度(M) | ACAT阻害率(%) |
|-------------------|-----------|------------|
| 32 | 10^{-4} | 98.9 |
| 32 | 10^{-4} | 52.1 |
| 33 | 10^{-4} | 99.2 |
| 34 | 10^{-4} | 99.3 |
| 35 | 10^{-4} | 97.0 |
| 36 | 10^{-4} | 95.6 |
| 37 | 10^{-4} | 87.8 |
| 38 | 10^{-4} | 98.3 |
| 39 | 10^{-4} | 98.5 |
| 39 | 10^{-4} | 43.3 |
| 46 | 10^{-4} | 75.7 |
| 50 | 10^{-4} | 96.8 |
| 51 | 10^{-4} | 97.2 |
| 52 | 10^{-4} | 97.9 |
| 53 | 10^{-4} | 85.7 |
| 54 | 10^{-4} | 80.7 |
| 55 | 10^{-4} | 97.6 |
| 58 | 10^{-4} | 88.5 |
| 59 | 10^{-4} | 97.5 |
| 60 | 10^{-4} | 95.1 |
| 62 | 10^{-4} | 97.3 |

つづく

| 被験化合物 (実施例NO.) | 濃度(M) | ACAT阻害率(%) |
|-------------------|-----------|------------|
| 63 | 10^{-4} | 94.4 |
| 64 | 10^{-4} | 69.7 |
| 67 | 10^{-4} | 90.1 |
| 68 | 10^{-4} | 98.0 |
| 69 | 10^{-4} | 78.2 |
| 70 | 10^{-4} | 97.9 |
| 71 | 10^{-4} | 98.0 |
| 72 | 10^{-4} | 97.3 |
| 73 | 10^{-4} | 99.6 |
| 74 | 10^{-4} | 99.3 |
| 75 | 10^{-4} | 61.2 |
| 77 | 10^{-4} | 96.2 |
| 78 | 10^{-4} | 98.2 |
| 79 | 10^{-4} | 79.9 |
| 80 | 10^{-4} | 95.9 |
| 81 | 10^{-4} | 97.9 |
| 83 | 10^{-4} | 87.3 |
| 化合物B* | 10^{-4} | 54.5 |

* 化合物B: 6-クロロ-3-[3-(4-クロロフェニル)ウレイド]-4-フェニルキノリン(特公昭55-5502の実施例8の化合物)

この表1は、化合物Bを含むキノリン誘導体(I)またはその塩が優れたACAT阻害作用を有していることを明らかに立証している。

2. コレステロール負荷ラットにおける血漿コレステロール低下作用

[実験法]

7週齢の雄性スプリングドウリー[Sprague Dawley]ラットに1%コレステロール食(0.5% コール酸及び5%オリーブ油を含む)を3日間与え、血漿コレステロール値でグループ分けした後、0.0005%の被験化合物を含む飼料でさらに4日間飼育した。絶食状態で午前8:30~10:00の間に採血し、血漿コレステロール値を酵素的に測定した。化合物の摂取量は摂取量から計算して求めた。

[結果]

表2に示すように、被験化合物はコレステロール負荷時の血漿コレステロールを有意に低下した。

表 2

| 被験化合物 (実施例NO.) | 投与量 (mg/kg/日) | 血漿コレステロール (mg/dl) |
|-------------------|------------------|----------------------|
| 対照群 | 0 | 240±85 |
| 23 | 0.40±0.03 | 126±33* |
| 30 | 0.45±0.02 | 143±21* |
| 32 | 0.43±0.04 | 119±46* |

数値は平均値±標準偏差

* $p < 0.05$ (対象群に対するt検定)

この表2は、キノリン誘導体(I)またはその塩が優れた血漿コレステロール低下作用を有していることを明らかに立証している。

実施例

次に、参考例、実施例を挙げて、本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるべきものではない。

参考例、実施例のカラムクロマトグラフィーにおける溶出はTLC(Thin Layer Chromatography, 薄層クロマトグラフィー)による観察下に行なわれた。TLC観察においては、TLCプレートとしてメルク(Merck)社製のシリカゲル60F₂₅₄を、

展開溶媒としてはカラムクロマトグラフィーで溶出溶媒として用いられた溶媒を、検出法として UV 検出器を採用した。カラム用シリカゲルは同じくメルク社製のシリカゲル 60 (70~230 メッシュを用いた。

尚、実施例、参考例で用いる略号は、次のような意義を有する。

mg: ミリグラム, g: グラム, ml: ミリリター, mp: 融点。

また室温とあるのは約 15~25℃を意味する。

実施例 1

3-アミノ-6-クロロ-4-フェニルキノリン (50.9 mg) の無水テトラヒドロフラン (8 ml) 溶液中に 2,4-ジフルオロフェニルイソシアネート (0.24 ml) を加え、室温で 20 時間放置した。析出した結晶をろ取した。ろ液を濃縮することによりさらに結晶を得、両者を合わせてエタノールから再結晶し 6-クロロ-3-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレイド]-4-フェニルキノリン (63.8 mg, 77.8%) を無色結晶として得た。

計算値: C, 67.44; H, 3.86; N, 10.72

実測値: C, 67.51; H, 3.86; N, 10.64

実施例 4

6-クロロ-3-[3-(2-フルオロフェニル)ウレイド]-4-フェニルキノリン: mp 197~198℃ (アセトン-ヘキサンから再結晶), 収率 77.3%。

元素分析値 C₁₈H₁₁ClF₂N₂O として

計算値: C, 67.44; H, 3.86; N, 10.72

実測値: C, 67.32; H, 3.86; N, 10.70

実施例 5

6-クロロ-3-[3-(3-メチルフェニル)ウレイド]-4-フェニルキノリン: mp 204~206℃ (アセトン-エタノールから再結晶), 収率 78.2%。

元素分析値 C₁₉H₁₃ClN₂O として

計算値: C, 71.22; H, 4.68; N, 10.83

実測値: C, 71.16; H, 4.67; N, 10.89

実施例 6

6-クロロ-4-フェニル-3-[3-(3-ト

mp 206~207℃。

元素分析値 C₁₈H₁₁ClF₂N₂O として

計算値: C, 64.48; H, 3.44; N, 10.25

実測値: C, 64.23; H, 3.55; N, 10.04

以下同様に、対応する 3-アミノキノリン誘導体とイソシアネートと反応させることによりつぎの実施例 2~39 の化合物を得た。

実施例 2

6-クロロ-3-[3-(4-フルオロフェニル)ウレイド]-4-フェニルキノリン: mp 205~207℃ (エタノールから再結晶), 収率 66.5%。

元素分析値 C₁₈H₁₁ClF₂N₂O として

計算値: C, 67.44; H, 3.86; N, 10.72

実測値: C, 67.63; H, 3.87; N, 10.76

実施例 3

6-クロロ-3-[3-(3-フルオロフェニル)ウレイド]-4-フェニルキノリン: mp 213~214℃ (アセトンから再結晶), 収率 84.1%。

元素分析値 C₁₈H₁₁ClF₂N₂O として

リフルオロメチルフェニル)ウレイド]キノリン:

mp 203~204℃ (アセトン-イソプロピルエーテルから再結晶), 収率 80.5%。

元素分析値 C₁₉H₁₃ClF₂N₂O として

計算値: C, 62.52; H, 3.42; N, 9.51

実測値: C, 62.73; H, 3.71; N, 9.23

実施例 7

6-クロロ-3-[3-(2,4-ジメトキシフェニル)ウレイド]-4-フェニルキノリン: mp 210~211℃ (アセトン-エタノールから再結晶), 収率 41.5%。

元素分析値 C₂₀H₁₅ClO₂N₂ として

計算値: C, 66.44; H, 4.65; N, 9.68

実測値: C, 66.38; H, 4.55; N, 9.63

実施例 8

6-クロロ-3-[3-(3,4-ジクロロフェニル)ウレイド]-4-フェニルキノリン: mp 226~227℃ (アセトンから再結晶), 収率 79.3%。

元素分析値 C₁₈H₁₁Cl₂N₂O として

計算値: C, 59.68; H, 3.19; N, 9.49

実測値: C, 59.63; H, 3.07; N, 9.55

実施例 9

6-クロロ-3-[3-(2,5-ジクロロフェニル)ウレイド]-4-フェニルキノリン(アセトンソルベート): mp 191-192°C(アセトン-イソプロピルエーテルから再結晶). 収率 82.8%.

元素分析値 $C_{17}H_{11}Cl_2N_3O \cdot C_3H_8O$ として

計算値: C, 59.96; H, 4.03; N, 8.39

実測値: C, 60.04; H, 4.04; N, 8.42

実施例 10

6-クロロ-3-[3-(2,4-ジクロロフェニル)ウレイド]-4-フェニルキノリン: mp 214-215°C(アセトンから再結晶). 収率 74.2%.

元素分析値 $C_{17}H_{10}Cl_2N_3O$ として

計算値: C, 59.68; H, 3.19; N, 9.49

実測値: C, 59.53; H, 3.10; N, 9.45

mp 189-191°C(アセトン-イソプロピルエーテルから再結晶). 収率 72.0%.

元素分析値 $C_{17}H_{11}F_2N_3O$ として

計算値: C, 70.94; H, 4.40; N, 10.79

実測値: C, 70.88; H, 4.39; N, 10.80

実施例 14

3-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレイド]-6-エチル-4-フェニルキノリン: mp 189-190°C(エタノールから再結晶). 収率 70.5%.

元素分析値 $C_{20}H_{15}F_2N_3O$ として

計算値: C, 71.45; H, 4.75; N, 10.42

実測値: C, 71.28; H, 4.78; N, 10.29

実施例 15

3-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレイド]-6-イソプロピル-4-フェニルキノリン: mp 211-212°C(エタノールから再結晶). 収率 74.5%.

元素分析値 $C_{23}H_{19}F_2N_3O$ として

計算値: C, 71.93; H, 5.07; N, 10.07

実施例 11

6-ブロム-3-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレイド]-4-フェニルキノリン: mp 195-197°C(アセトン-イソプロピルエーテルから再結晶). 収率 82.1%.

元素分析値 $C_{17}H_{11}BrF_2N_3O$ として

計算値: C, 58.17; H, 3.11; N, 9.25

実測値: C, 57.96; H, 3.06; N, 9.11

実施例 12

3-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレイド]-4-フェニルキノリン(1/2 エタノールソルベート): mp 193-195°C(エタノールから再結晶). 収率 74.3%.

元素分析値 $C_{17}H_{11}F_2N_3O \cdot 1/2 C_2H_6O$ として

計算値: C, 69.34; H, 4.55; N, 10.55

実測値: C, 69.48; H, 4.55; N, 10.57

実施例 13

3-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレイド]-6-メチル-4-フェニルキノリン:

実測値: C, 71.92; H, 5.04; N, 9.99

実施例 16

3-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレイド]-7-メチル-4-フェニルキノリン: mp 195-197°C(アセトンから再結晶). 収率 76.2%.

元素分析値 $C_{20}H_{15}F_2N_3O$ として

計算値: C, 70.94; H, 4.40; N, 10.79

実測値: C, 70.99; H, 4.38; N, 10.67

実施例 17

3-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレイド]-4-フェニル-6-トリフルオロメチルキノリン: mp 203-204°C(エタノールから再結晶). 収率 65.3%.

元素分析値 $C_{23}H_{14}F_5N_3O$ として

計算値: C, 62.31; H, 3.19; N, 9.48

実測値: C, 62.39; H, 3.12; N, 9.52

実施例 18

3-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレイド]-6-メトキシ-4-フェニルキノリン:

特開平3-7259 (16)

mp 126-130℃(アセトン-イソプロピルエーテルから再結晶). 収率87.7%.

元素分析値 $C_{12}H_{11}F_2N_3O_2$ として

計算値: C, 68.14; H, 4.23; N, 10.37

実測値: C, 68.20; H, 4.18; N, 10.19

実施例19.

3-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレイド]-6,7-ジメトキシ-4-フェニルキノリン: mp 202-203℃(メタノールから再結晶). 収率77.2%.

元素分析値 $C_{22}H_{17}F_2N_3O_2$ として

計算値: C, 66.20; H, 4.40; N, 9.65

実測値: C, 65.92; H, 4.35; N, 9.49

実施例20

3-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレイド]-6-ニトロ-4-フェニルキノリン(2/3アセトンソルベート): mp 193-194℃(アセトンから再結晶). 収率76.3%.

元素分析値 $C_{22}H_{15}F_2N_3O_4 \cdot 3/2C_3H_6O$ として

6-クロロ-4-(2-クロロフェニル)-3-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレイド]キノリン: mp 210-212℃(アセトン-水から再結晶). 収率86.7%.

元素分析値 $C_{22}H_{13}Cl_2F_2N_3O$ として

計算値: C, 59.48; H, 2.95; N, 9.46

実測値: C, 59.28; H, 2.88; N, 9.37

実施例24

6-クロロ-4-(3-クロロフェニル)-3-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレイド]キノリン: mp 207-208℃(アセトン-水から再結晶). 収率68.1%.

元素分析値 $C_{22}H_{13}Cl_2F_2N_3O$ として

計算値: C, 59.48; H, 2.95; N, 9.46

実測値: C, 59.31; H, 2.96; N, 9.59

実施例25

6-クロロ-4-(4-クロロフェニル)-3-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレイド]キノリン: mp 215-217℃(エタノールから再結晶). 収率74.1%.

計算値: C, 62.79; H, 3.95; N, 12.20

実測値: C, 62.84; H, 4.05; N, 12.09

実施例21

4-(2-クロロフェニル)-3-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレイド]キノリン(1/2エタノールソルベート): mp 198-200℃(エタノールから再結晶). 収率85.5%.

元素分析値 $C_{22}H_{15}ClF_2N_3O \cdot 1/2C_2H_6O$ として

計算値: C, 63.82; H, 3.96; N, 9.71

実測値: C, 63.57; H, 4.02; N, 9.64

実施例22

6-クロロ-3-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレイド]-4-(2-フルオロフェニル)キノリン: mp 218-220℃(エタノールから再結晶). 収率78.3%.

元素分析値 $C_{22}H_{13}ClF_2N_3O$ として

計算値: C, 61.77; H, 3.06; N, 9.82

実測値: C, 61.51; H, 3.03; N, 9.64

実施例23

元素分析値 $C_{22}H_{13}Cl_2F_2N_3O$ として

計算値: C, 59.48; H, 2.95; N, 9.46

実測値: C, 59.31; H, 2.96; N, 9.59

実施例26

6-クロロ-3-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレイド]-4-(4-メチルフェニル)キノリン: mp 188-189℃(エタノールから再結晶). 収率79.7%.

元素分析値 $C_{23}H_{17}ClF_2N_3O$ として

計算値: C, 65.18; H, 3.80; N, 9.91

実測値: C, 65.19; H, 3.78; N, 9.79

実施例27

6-クロロ-3-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレイド]-4-(2-メチルフェニル)キノリン: mp 219-220℃(アセトン-ヘキサンから再結晶). 収率72.6%.

元素分析値 $C_{23}H_{17}ClF_2N_3O$ として

計算値: C, 65.18; H, 3.80; N, 9.91

実測値: C, 65.34; H, 3.79; N, 10.04

実施例28

特開平 3-7259 (17)

6-クロロ-3-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレイド]-4-(4-メトキシフェニル)キノリン: mp 208-209℃(エタノールから再結晶). 収率 82.7%.

元素分析値 $C_{21}H_{16}ClF_2N_2O_2$ として

計算値: C, 62.81; H, 3.67; N, 9.55

実測値: C, 62.86; H, 3.70; N, 9.50

実施例 29

6-クロロ-3-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレイド]-4-(2-メトキシフェニル)キノリン: mp 221-222℃(エタノールから再結晶). 収率 65.9%.

元素分析値 $C_{21}H_{16}ClF_2N_2O_2$ として

計算値: C, 62.81; H, 3.67; N, 9.55

実測値: C, 62.81; H, 3.71; N, 9.81

実施例 30

4-(2-クロロフェニル)-3-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレイド]-6-メチルキノリン: mp 225-226℃(アセトンから再結晶). 収率 64.7%.

4-(2-クロロフェニル)-3-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレイド]-6-エチルキノリン: mp 228-229℃(アセトンから再結晶). 収率 75.4%.

元素分析値 $C_{23}H_{18}ClF_2N_2O_2$ として

計算値: C, 65.83; H, 4.14; N, 9.60

実測値: C, 65.80; H, 4.14; N, 9.61

実施例 34

4-(2-クロロフェニル)-3-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレイド]-6-イソプロピルキノリン: mp 232-233℃(アセトンから再結晶). 収率 79.3%.

元素分析値 $C_{25}H_{20}ClF_2N_2O_2$ として

計算値: C, 66.45; H, 4.46; N, 9.30

実測値: C, 66.34; H, 4.45; N, 9.30

実施例 35

6-ブチル-4-(2-クロロフェニル)-3-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレイド]キノリン: mp 202-203℃(アセトン-ヘキサンから再結晶). 収率 72.7%.

元素分析値 $C_{25}H_{20}ClF_2N_2O_2$ として

計算値: C, 65.18; H, 3.80; N, 9.91

実測値: C, 65.12; H, 3.77; N, 9.87

実施例 31

3-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレイド]-6-メチル-4-(2-メチルフェニル)キノリン: mp 218-220℃(アセトン-ベンゼンから再結晶). 収率 65.7%.

元素分析値 $C_{26}H_{20}F_2N_2O_2$ として

計算値: C, 71.45; H, 4.75; N, 10.42

実測値: C, 71.26; H, 4.65; N, 10.30

実施例 32

4-(2-クロロフェニル)-3-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレイド]-6,8-ジメチルキノリン: mp 198-200℃(アセトン-ベンゼンから再結晶). 収率 61.4%.

元素分析値 $C_{26}H_{18}ClF_2N_2O_2$ として

計算値: C, 65.83; H, 4.14; N, 9.60

実測値: C, 65.67; H, 4.13; N, 9.71

実施例 33

元素分析値 $C_{26}H_{18}ClF_2N_2O_2$ として

計算値: C, 67.02; H, 4.76; N, 9.02

実測値: C, 66.98; H, 4.72; N, 8.78

実施例 36

4-(2-クロロフェニル)-3-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレイド]-6-フルオロキノリン: mp 212-213℃(アセトン-ヘキサンから再結晶). 収率 68.3%.

元素分析値 $C_{25}H_{15}ClF_3N_2O_2$ として

計算値: C, 61.77; H, 3.06; N, 9.82

実測値: C, 61.74; H, 3.06; N, 9.68

実施例 37

3-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレイド]-6-メチルチオ-4-フェニルキノリン: mp 117-120℃(メタノールから再結晶). 収率 89.4%.

元素分析値 $C_{25}H_{17}F_2N_2OS$ として

計算値: C, 65.55; H, 4.07; N, 9.97

実測値: C, 65.43; H, 4.02; N, 9.91

実施例 38

特開平 3-7259 (18)

6-クロロ-4-(2-クロロフェニル)-3-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレイド]-8-メチルキノリン: mp 199-201°C (アセトン-ベンゼンから再結晶). 収率 67.8%.

元素分析値 $C_{21}H_{14}Cl_2F_2N_2O$ として

計算値: C, 60.28; H, 3.30; N, 9.17

実測値: C, 60.25; H, 3.30; N, 9.04

実施例 39

3-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレイド]-6,8-ジメチル-4-(2-メチルフェニル)キノリン(1/2 エタノールソルベート):

mp 200-201°C (エタノールから再結晶).

収率 66.0%.

元素分析値 $C_{24}H_{20}F_2N_2O \cdot 1/2 C_{10}H_{14}O$ として

計算値: C, 70.89; H, 5.49; N, 9.54

実測値: C, 70.63; H, 5.41; N, 9.46

実施例 40

6-クロロ-3-メチルアミノ-4-フェニルキノリン(0.54g), 2,4-ジフルオロフェニル

実測値: C, 65.73; H, 4.22; N, 9.68

実施例 42

3-[1-ブチル-3-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレイド]-6-クロロ-4-フェニルキノリン(エチルエーテル-ヘキサンから再結晶): mp 66-69°C. 収率 59.5%.

元素分析値 $C_{28}H_{28}ClF_2N_2O$ として

計算値: C, 67.02; H, 4.76; N, 9.02

実測値: C, 67.06; H, 4.85; N, 8.99

実施例 43

3-[1-ベンジル-3-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレイド]-6-クロロ-4-フェニルキノリン: mp 150-152°C (エタノールから再結晶). 収率 47%.

元素分析値 $C_{28}H_{20}ClF_2N_2O$ として

計算値: C, 69.67; H, 4.03; N, 8.40

実測値: C, 69.66; H, 4.10; N, 8.25

実施例 44

6-クロロ-3-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-ヘプチルウレイド]-4-フェニルキノ

リン(0.48ml), 無水トルエン(10ml)の混合物を2時間加熱還流した後濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトで精製し、酢酸エチル-エタノールから再結晶することにより6-クロロ-3-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-メチルウレイド]-4-フェニルキノリンを無色結晶として得た。収量 0.56g (66%), mp 200-201°C.

元素分析値 $C_{24}H_{20}ClF_2N_2O$ として

計算値: C, 65.18; H, 3.80; N, 9.91

実測値: C, 65.24; H, 3.70; N, 9.81

実施例 40と同様にしてつぎの実施例 41-44の化合物を得た。

実施例 41

6-クロロ-3-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-エチルウレイド]-4-フェニルキノリン: mp 141-142°C (エタノールから再結晶). 収率 53.7%.

元素分析値 $C_{22}H_{18}ClF_2N_2O$ として

計算値: C, 65.83; H, 4.14; N, 9.60

キノリン: mp 109-110°C (エタノールから再結晶). 収率 29.7%.

元素分析値 $C_{24}H_{20}ClF_2N_2O$ として

計算値: C, 68.57; H, 5.56; N, 8.27

実測値: C, 68.67; H, 5.55; N, 8.05

実施例 45

6-クロロ-3-ヘプチルアミノ-4-フェニルキノリン(353mg), 活性炭(8mg), トリエチルアミン(0.14ml), 無水テトラヒドロフラン(6ml)の混合物中にかき混ぜながらトリクロロメチルクロロホルメートの10%トルエン溶液1.5mlを滴下した。さらに混合物を室温で一夜かき混ぜた後、窒素ガスを吹き込んで過剰のホスゲンを除いた後これにp-クロロアニリン(126mg)の無水テトラヒドロフラン(6ml)溶液, トリエチルアミン(0.28ml)及び4-ジメチルアミノピリジン(24mg)を加え12時間加熱還流下に反応させた。沈殿をろ去後、ろ液を濃縮し、残留物をエタノールから結晶化することにより、6-クロロ-3-[3-(4-クロロフェニル)-1-ヘプ

チルウレイド]-4-フェニルキノリンを無色結晶として得た。収量 207 mg (40.9%)。

mp 180-182°C。

元素分析値 $C_{21}H_{11}Cl_2N_3O$ として

計算値: C, 68.77; H, 5.77; N, 8.30

実測値: C, 69.00; H, 5.80; N, 8.01

実施例 46

6-クロロ-4-フェニル-3-キノリンカルボン酸 (566 mg), ジフェニルホスホリルアジド (660 mg), ジオキサン (1.0 ml) の混合物中にトリエチルアミン (0.34 ml) を加えた後、混合物を室温で 15 分間、さらに還流下に 20 分間かき混ぜた。冷後 2,6-ジフルオロアニリン (310 mg) を加え、本混合物を室温で 15 分間、還流下に 30 分間かき混ぜた。水で希釈後酢酸エチルで抽出し、有機層は水、1N-塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水で順次洗浄した。無水 $MgSO_4$ で乾燥後ろ液を留去し、残留物をアセトンから再結晶することにより 6-クロロ-3-[3-(2,6-ジフルオロフェニル)ウレイド]-4-

実測値: C, 64.91; H, 3.72; N, 9.71

実施例 49

(1) 4-(2-クロロフェニル)-3-[3-(2,

4-ジフルオロフェニル)ウレイド]-6,8

-ジメチルキノリン 10g

(2) 乳糖 50g

(3) トウモロコシでん粉 1.5g

(4) カルボキシメチルセルロース

カルシウム 44g

(5) ステアリン酸マグネシウム 1g

1000錠 120g

(1),(2),(3)の全量および30gの(4)を水で練合し、真空乾燥後製粒を行った。この製粒粉末に14gの(4)および(5)1gを混合し、打錠機で錠剤とすることにより、1錠当たり(1)10mgを含有する錠剤1000個を製造した。

実施例1と同様にして以下の実施例50~55の化合物を得た。

実施例 50

6-クロロ-4-(2-クロロフェニル)-3-

-フェニルキノリンを無色針状結晶として得た。

収量 562 mg (68.7%)。mp 228-229°C。

元素分析値 $C_{21}H_{11}Cl_2F_2N_3O$ として

計算値: C, 64.48; H, 3.44; N, 10.25

実測値: C, 64.64; H, 3.40; N, 10.01

実施例 47

実施例 46 と同様にして 6-クロロ-3-[3-(2,4-ジメチルフェニル)ウレイド]-4-フェニルキノリンを得た。mp 230-231°C (アセトンから再結晶)。収率 42.9%。

元素分析値 $C_{23}H_{19}ClN_3O$ として

計算値: C, 71.73; H, 5.02; N, 10.48

実測値: C, 71.75; H, 4.96; N, 10.46

実施例 48

実施例 46 と同様にして 6-クロロ-3-[3-(2,4-ジフルオロベンジル)ウレイド]-4-フェニルキノリンを得た。mp 243-244°C (アセトンから再結晶)。収率 22.0%。

元素分析値 $C_{23}H_{14}ClF_2N_3O$ として

計算値: C, 65.18; H, 3.80; N, 9.91

[3-(4-クロロフェニル)ウレイド]キノリン:

mp 217-219°C (アセトン-ベンゼンから再結晶)。収率 56.8%。

元素分析値 $C_{21}H_{14}Cl_2N_3O$ として

計算値: C, 59.68; H, 3.19; N, 9.49

実測値: C, 59.47; H, 3.12; N, 9.43

実施例 51

4-(2-クロロフェニル)-3-[3-(4-クロロフェニル)ウレイド]-6,8-ジメチルキノリン: mp 219-221°C (アセトン-ベンゼンから再結晶)。収率 61.3%。

元素分析値 $C_{23}H_{18}Cl_2N_3O$ として

計算値: C, 66.06; H, 4.39; N, 9.63

実測値: C, 65.96; H, 4.42; N, 9.50

実施例 52

6-クロロ-3-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレイド]-4-(2-メチルチオフェニル)キノリン: mp 219-221°C (アセトンから再結晶)。収率 69.1%。

元素分析値 $C_{23}H_{14}ClF_2N_3OS$ として

計算値: C, 60.59; H, 3.54; N, 9.22

実測値: C, 60.75; H, 3.46; N, 9.29

実施例 53

6-ジフルオロメチルチオ-3-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレイド]-4-フェニルキノリン: mp 110-112°C (メタノールから再結晶). 収率 20.6%.

元素分析値 $C_{22}H_{14}F_2N_2OS$ として

計算値: C, 60.39; H, 3.31; N, 9.19

実測値: C, 60.44; H, 3.28; N, 9.08

実施例 54

6-ジフルオロメトキシ-3-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレイド]-4-フェニルキノリン: mp 102-104°C (メタノールから再結晶). 収率 58.5%.

元素分析値 $C_{22}H_{14}F_2N_2O_2$ として

計算値: C, 62.59; H, 3.43; N, 9.52

実測値: C, 62.50; H, 3.31; N, 9.44

実施例 55

8-クロロ-4-(2-クロロフェニル)-3-

に加熱して溶解した後濃縮し、析出結晶をろ取することにより、4-(2-クロロフェニル)-3-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレイド]-6,8-ジメチルキノリン塩酸塩を淡黄色針状晶として得た。収量 0.19g, mp 227-228°C.

元素分析値 $C_{22}H_{16}Cl_2F_2N_2O \cdot HCl$ として

計算値: C, 60.77; H, 4.04; N, 8.86

実測値: C, 60.92; H, 4.01; N, 8.78

実施例 1 と同様にしてつぎの実施例 58-60 の化合物を得た。

実施例 58

6-クロロ-3-[3-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)ウレイド]-4-(2-メチルフェニル)キノリン: mp 229-232°C (アセトンから再結晶). 収率 58%.

元素分析値 $C_{22}H_{14}ClFNO_3$ として

計算値: C, 61.27; H, 3.58; N, 12.43

実測値: C, 60.99; H, 3.56; N, 12.34

実施例 59

3-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレ

イド]-6-メチルキノリン: mp 220-222°C (アセ

トン-ベンゼンから再結晶). 収率 63.0%.

元素分析値 $C_{21}H_{14}Cl_2F_2N_2O$ として

計算値: C, 60.28; H, 3.30; N, 9.17

実測値: C, 59.98; H, 3.20; N, 9.13

実施例 56

実施例 40 と同様にして 3-[1-ブチル-3-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレイド]-6-クロロ-4-(2-クロロフェニル)キノリンを得た。mp 63-66°C (酢酸エチル-ヘキサンから再結晶). 収率 72.0%.

元素分析値 $C_{28}H_{24}Cl_2F_2N_2O$ として

計算値: C, 62.41; H, 4.23; N, 8.40

実測値: C, 62.37; H, 4.16; N, 8.33

実施例 57

実施例 32 で得た 4-(2-クロロフェニル)-3-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレイド]-6,8-ジメチルキノリン(0.2g)をアセトン(10ml)と 2N-塩酸(0.5ml)の混液に 80°C

で 6-メチル-4-(2-メチルチオフェニル)キノリン(メタノールソルベート): mp 213-215°C (メタノールから再結晶). 収率 87.0%

元素分析値 $C_{24}H_{18}F_2N_2OS \cdot CH_3O$ として

計算値: C, 64.22; H, 4.96; N, 8.99

実測値: C, 64.27; H, 4.94; N, 9.03

実施例 60

6-クロロ-3-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレイド]-4-(3,4-ジメトキシフェニル)キノリン: mp 252-254°C (アセトンから再結晶). 収率 85.4%.

元素分析値 $C_{26}H_{18}Cl_2F_2N_2O_2$ として

計算値: C, 61.35; H, 3.86; N, 8.94

実測値: C, 61.33; H, 3.85; N, 8.87

実施例 61

実施例 46 と同様にして 4-(2-クロロフェニル)-6,8-ジメチル-3-キノリンカルボンをジフェニルホスホリルアジドと反応させ、つ

いで 2,4-ジフルオロアニリンと反応させることにより、4-(2-クロロフェニル)-3-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレイド]-6,8-ジメチルキノリンを得た。収率 35.9%。
mp 198-200℃。本品は実施例 32 で得たものと同一である。

実施例 62

実施例 46 と同様にして 4-(2-クロロフェニル)-6,8-ジメチル-3-キノリンカルボン酸をジフェニルホスホリルアジドと反応させ、ついで 2,4,6-トリフルオロアニリンと反応させることにより、4-(2-クロロフェニル)-6,8-ジメチル-3-[3-(2,4,6-トリフルオロフェニル)ウレイド]キノリンを得た。mp 219-220℃(エタノールから再結晶)。収率 73.0%。

元素分析値 $C_{22}H_{17}ClF_3N_3O$ として

計算値: C, 63.23; H, 3.76; N, 9.22

実測値: C, 63.14; H, 3.67; N, 9.08

実施例 63

3.7 ml) を滴下した。これをさらに室温で 30 分、還流下に 40 分かき混ぜ、3,4,5-トリメトキシフェニルイソシアネート溶液を調整した。冷却後これに 3-アミノ-4-(2-クロロフェニル)-6,8-ジメチルキノリン(500 mg)を加え、室温で一夜かき混ぜた。反応液を濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトで精製後ジクロルメタンから再結晶することにより、4-(2-クロロフェニル)-6,8-ジメチル-3-[3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ウレイド]キノリンを無色針状晶として得た。収量 490 mg(56.3%)。
mp 204-206℃。

元素分析値 $C_{27}H_{23}ClN_3O_3$ として

計算値: C, 65.92; H, 5.33; N, 8.54

実測値: C, 65.81; H, 5.29; N, 8.47

実施例 64 と同様にしてつぎの実施例 65, 66 の化合物を得た。

実施例 65

3-[3-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)ウレイド]-4-(2-クロロ

4-(2-クロロフェニル)-3-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレイド]-6,8-ジメチルキノリン(1.1 g), m-クロロ過安息香酸(1.08 g), ジクロルメタン(15 ml)の混合物を 20 時間加熱還流した。反応液を亜硫酸ナトリウム水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液及び水の順に洗浄し、無水 $MgSO_4$ で乾燥後溶媒を留去した。残留物を酢酸エチル、ついでメタノール-クロロホルムから再結晶することにより、4-(2-クロロフェニル)-3-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレイド]-6,8-ジメチルキノリン-1-オキシドを淡黄色プリズム晶として得た。

収量 0.72 g(63.2%)。mp 230-232℃。

元素分析値 $C_{21}H_{15}ClF_2N_3O_2$ として

計算値: C, 63.51; H, 4.00; N, 9.26

実測値: C, 63.89; H, 3.91; N, 9.09

実施例 64

3,4,5-トリメトキシ安息香酸(563 mg), ジフェニルホスホリルアジド(730 mg), ジオキサン(10 ml)の混合物中にトリエチルアミン(0.

フェニル)-6,8-ジメチルキノリン: mp 262-264℃(アセトンから再結晶)。収率 20.6%。

元素分析値 $C_{22}H_{21}ClN_3O_3$ として

計算値: C, 72.50; H, 6.84; N, 7.93

実測値: C, 72.22; H, 6.83; N, 7.77

実施例 66

3-[3-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)ウレイド]-6-クロロ-4-フェニルキノリン: mp 277-280℃(アセトンから再結晶)。収率 13.2%。

元素分析値 $C_{26}H_{25}ClN_3O_2$ として

計算値: C, 71.77; H, 6.42; N, 8.37

実測値: C, 71.88; H, 6.39; N, 8.36

実施例 67

実施例 40 と同様にして 3-[1-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンジル)-3-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレイド]-4-(2-クロロフェニル)-6,8-ジメチルキノリンを得た。mp 124-126℃(メタノールから

再結晶)。収率 68.2%。

元素分析値 $C_{11}H_{10}ClF_2N_2O_2$ として

計算値: C, 71.38; H, 6.14; N, 6.40

実測値: C, 71.27; H, 6.43; N, 6.30

実施例 6 8

実施例 1 と同様にして 6-クロロ-3-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレイド]-4-(2,3,4-トリメトキシフェニル)キノリンを得た。mp 120-122℃(メタノールから再結晶)。収率 94.9%。

元素分析値 $C_{22}H_{18}ClF_2N_2O_5$ として

計算値: C, 60.07; H, 4.03; N, 8.41

実測値: C, 59.68; H, 4.05; N, 8.30

実施例 6 9

実施例 1 と同様にして 6-クロロ-3-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレイド]-4-(2-ヒドロキシ-3,4-ジメトキシフェニル)キノリン(メタノールから再結晶)を得た。mp 218-220℃。収率 82.0%。

元素分析値 $C_{22}H_{18}ClF_2N_2O_5$ として

実施例 1 と同様にしてつぎの実施例 7 2~7 5 の化合物を得た。

実施例 7 2

4-(2-クロロフェニル)-3-[3-(4-ニトロフェニル)ウレイド]-6,8-ジメチルキノリン: mp 228℃(分解)(アセトン-ヘキサンから再結晶)。収率 51.5%。

元素分析値 $C_{24}H_{18}ClN_2O_2$ として

計算値: C, 64.50; H, 4.29; N, 12.54

実測値: C, 64.29; H, 4.18; N, 12.27

実施例 7 3

4-(2-クロロフェニル)-3-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレイド]-6,7-ジメチルキノリン: mp 220-222℃(アセトンから再結晶)。収率 73.8%。

元素分析値 $C_{24}H_{18}ClF_2N_2O_2$ として

計算値: C, 65.83; H, 4.14; N, 9.60

実測値: C, 65.65; H, 4.08; N, 9.52

実施例 7 4

4-(2-クロロフェニル)-3-[3-(2,4-

計算値: C, 59.33; H, 3.73; N, 8.65

実測値: C, 59.53; H, 3.67; N, 8.50

実施例 4 6 と同様にしてつぎの実施例 7 0, 7 1 の化合物を得た。

実施例 7 0

4-(2-クロロフェニル)-6,8-ジメチル-3-[3-(2,6-ジメチルフェニル)ウレイド]キノリン: mp 237-238℃(エタノールから再結晶)。収率 56.5%。

元素分析値 $C_{26}H_{22}ClN_2O_2$ として

計算値: C, 72.63; H, 5.63; N, 9.77

実測値: C, 72.85; H, 5.64; N, 9.78

実施例 7 1

4-(2-クロロフェニル)-3-[3-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレイド]-6,8-ジメチルキノリン: mp 257-258℃(エタノールから再結晶)。収率 63.3%。

元素分析値 $C_{30}H_{28}ClN_2O_2$ として

計算値: C, 74.13; H, 6.64; N, 8.65

実測値: C, 74.32; H, 6.64; N, 8.62

-ジフルオロフェニル)ウレイド]-6,7,8-トリメチルキノリン: mp 197-199℃(エタノール-ヘキサンから再結晶)。収率 65.6%。

元素分析値 $C_{26}H_{22}ClF_2N_2O_2$ として

計算値: C, 68.45; H, 4.46; N, 9.30

実測値: C, 66.41; H, 4.41; N, 9.27

実施例 7 5

6-クロロ-3-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレイド]-4-(3,4-ジメトキシフェニル)キノリン(250mg)のジクロルメタン(20ml)溶液に、三臭化ホウ素とジクロルメタン 1:2(v/v)の混合物 1.0ml を 0℃で加えた。混合物はさらに 0℃で 30 分かき混ぜ、水で希釈後酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗後乾燥(無水 $MgSO_4$)し溶媒を留去した。残留物をメタノールから再結晶することにより、6-クロロ-3-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレイド]-4-(3,4-ジヒドロキシフェニル)キノリン 1/2 水和物の結晶を得た(167mg, 70.8%)。mp > 300℃

特開平 3-7259 (23)

元素分析値 $C_{12}H_{11}ClF_2N_2O_3 \cdot 1/2H_2O$ として

計算値: C, 58.61; H, 3.35; N, 9.32

実測値: C, 58.48; H, 3.18; N, 9.21

実施例 7 6

4-アセトキシ-3,5-ジイソプロピル安息香酸(238mg)、ジフェニルホスホリアジド(300mg)、ベンゼン(10ml)の混合物中にかき混ぜながらトリエチルアミン(0.15ml)を滴下した。これをさらに室温で30分、還流下に40分かき混ぜ、4-アセトキシ-3,5-ジイソプロピルフェニルイソシアネート溶液を調製した。冷後これに3-アミノ-4-(2-クロロフェニル)-6,8-ジメチルキノリン(255mg)のベンゼン(255mg)溶液及びトリエチルアミン(0.15ml)を加え、室温で2時間、還流下に3時間かき混ぜた。酢酸エチルを加え、有機層を分取後2N-塩酸、水で順次洗浄し、乾燥(無水 $MgSO_4$)後溶媒を留去した。残留物をアセトン-イソプロピルエーテルから再結晶することにより、3-[

チルフェニル)ウレイド]-4-(2-クロロフェニル)-6,8-ジメチルキノリン: mp 222-224℃(アセトン-イソプロピルエーテルから再結晶)。収率61.1%

元素分析値 $C_{22}H_{21}ClN_3O_2$

計算値: C, 69.38; H, 5.62; N, 8.37

実測値: C, 69.24; H, 5.62; N, 8.34

実施例 7 9

3-[3-(4-アセトキシ-3,5-ジイソプロピルフェニル)ウレイド]-4-(2-クロロフェニル)-6,8-ジメチルキノリン(300mg)、メタノール(20ml)、1N-水酸化ナトリウム(2ml)の混合物を室温で1.5時間かき混ぜた。濃縮後水で希釈し、2N-塩酸で酸性とした後酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は水洗、乾燥(無水 $MgSO_4$)後溶媒を留去し、残留物をアセトン-イソプロピルエーテルから再結晶することにより4-(2-クロロフェニル)-3-[3-(4-ヒドロキシ-3,5-ジイソプロピルフェニル)ウレイド]-6,8-ジメチルキノリンを無色ブリズム

3-(4-アセトキシ-3,5-ジイソプロピルフェニル)ウレイド]-4-(2-クロロフェニル)-6,8-ジメチルキノリンを無色針状品として得た。

収量367mg(74.9%)。mp 248-249℃

元素分析値 $C_{22}H_{21}ClN_3O_2$ として

計算値: C, 70.64; H, 6.30; N, 7.72

実測値: C, 70.73; H, 6.57; N, 7.48

実施例 7 6と同様にしてつぎの実施例 7 7, 7 8の化合物を得た。

実施例 7 7

3-[3-(4-アセトキシ-3,5-ジメチルフェニル)ウレイド]-4-(2-クロロフェニル)-6,8-ジメチルキノリン: mp 179-181℃(アセトン-イソプロピルエーテルから再結晶)収率69.9%

元素分析値 $C_{20}H_{19}ClN_3O_2$ として

計算値: C, 68.92; H, 5.37; N, 8.61

実測値: C, 68.90; H, 5.49; N, 8.48

実施例 7 8

3-[3-(4-アセトキシ-2,3,5-トリメチルフェニル)ウレイド]-4-(2-クロロフェニル)-6,8-ジメチルキノリン: mp 194-196℃

元素分析値 $C_{21}H_{20}ClN_3O_2$ として

計算値: C, 71.77; H, 6.42; N, 8.37

実測値: C, 71.39; H, 6.22; N, 8.28

実施例 7 9と同様にしてつぎの実施例 8 0, 8 1の化合物を得た。

実施例 8 0

4-(2-クロロフェニル)-3-[3-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメチルフェニル)ウレイド]-6,8-ジメチルキノリン: mp 229-231℃(アセトン-イソプロピルエーテルから再結晶)。収率54.8%

元素分析値 $C_{20}H_{19}ClN_3O_2$ として

計算値: C, 70.03; H, 5.42; N, 9.42

実測値: C, 69.96; H, 5.60; N, 9.29

実施例 8 1

4-(2-クロロフェニル)-3-[3-(4-ヒドロキシ-2,3,5-トリメチルフェニル)ウレイド]-6,8-ジメチルキノリン: mp 244-

245℃(アセトン-イソプロピルエーテルから再結晶)。収率43.0%

元素分析値 $C_{11}H_{11}ClN_2O_2$ として

計算値: C, 70.50; H, 5.70; N, 9.14

実測値: C, 70.51; H, 5.66; N, 9.14

実施例 8 2

実施例 7 5と同様にして6-クロロ-3-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレイド]-4-(2,3,4-トリヒドロキシフェニル)キノリン・1/2水和物を得た。mp > 300℃(アセトン-イソプロピルエーテルから再結晶)。収率83.0%

元素分析値 $C_{12}H_{11}ClF_2N_3O_4 \cdot 1/2H_2O$ として

計算値: C, 56.60; H, 3.24; N, 9.00

実測値: C, 56.90; H, 3.02; N, 8.71

実施例 8 3

実施例 1と同様にして4-(2-クロロフェニル)-3-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレイド]-5-メチルキノリンを得た。mp 218-220℃(エタノールから再結晶)。収率64.

NaOH(9.0ml)を滴下した。さらに室温で30分間かき混ぜた後水で希釈し、3-ニトロ-4-フェニル-6-トリフルオロメチルキノリンを結晶(4.88g, 84.5%)として得た。クロロホルム-メタノールから再結晶し淡黄色針状晶(4.50g, 79.2%)を得た。

mp 192-193℃.

元素分析値 $C_{16}H_{11}F_3N_3O_2$ として

計算値: C, 60.38; H, 2.85; N, 8.80

実測値: C, 60.16; H, 2.82; N, 8.68

(3) 3-ニトロ-4-フェニル-6-トリフルオロメチルキノリン(2.0g), 塩化第一スズ・2水和物(5.0g)及び濃塩酸(20ml)の混合物を100℃で1時間かき混ぜた。6N-NaOHを用いて中和後クロロホルムで抽出し、クロロホルム層は水洗後無水MgSO₄で乾燥した。溶媒を除去し残留物をイソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶することにより3-アミノ-4-フェニル-6-トリフルオロメチルキノリン(1.46g, 80.7%)を得た。mp 107-108℃.

3%

元素分析値 $C_{16}H_{11}ClF_3N_3O_2$ として

計算値: C, 65.18; H, 3.80; N, 9.91

実測値: C, 65.39; H, 3.72; N, 9.85

参考例 1

(1) 2-アミノ-5-トリフルオロメチルベンゾフェノン(5.3g)のアセトン(100ml)溶液に20%塩酸(40ml)及びメタゾン酸(5.0g, vet.)を加え室温で一晩放置した。水で希釈後析出した黄色結晶をろ取することにより、2-(2-ニトロビニルアミノ)-5-トリフルオロメチルベンゾフェノン6.4g(95.2%)を得た。一部をアセトンから再結晶しmp 196-198℃を示す黄色針状晶を得た。

元素分析値 $C_{16}H_{11}F_3N_3O_2$ として

計算値: C, 57.15; H, 3.30; N, 8.33

実測値: C, 57.16; H, 3.27; N, 8.21

(2) 2-(2-ニトロビニルアミノ)-5-トリフルオロメチルベンゾフェノン(6.0g)とメタノール(60ml)の混合物中にかき混ぜながら2N-

元素分析値 $C_{16}H_{11}F_3N_3$ として

計算値: C, 66.66; H, 3.85; N, 9.72

実測値: C, 66.67; H, 3.79; N, 9.49

以下同様にしてつぎの参考例2~17の化合物を製造した。

参考例 2

(1) 5-エチル-2-(2-ニトロビニルアミノ)ベンゾフェノン: 単離せず。

(2) 6-エチル-3-ニトロ-4-フェニルキノリン: mp 139-140℃.

(3) 3-アミノ-6-エチル-4-フェニルキノリン: mp 206-209℃.

参考例 3

(1) 5-イソプロピル-2-(2-ニトロビニルアミノ)ベンゾフェノン: mp 166-167℃.

(2) 6-イソプロピル-3-ニトロ-4-フェニルキノリン: mp 115-116℃.

(3) 3-アミノ-6-イソプロピル-4-フェニルキノリン: mp 128-129℃.

参考例4

- (1) 4-メチル-2-(2-ニトロビニルアミノ)ベンゾフェノン: mp163-164℃.
- (2) 7-メチル-3-ニトロ-4-フェニルキノリン: mp176-177℃.
- (3) 3-アミノ-7-メチル-4-フェニルキノリン: mp167-168℃.

参考例5

- (1) 2'-クロロ-2-(2-ニトロビニルアミノ)ベンゾフェノン: mp140-144℃.
- (2) 4-(2-クロロフェニル)-3-ニトロキノリン: mp124-125℃.
- (3) 3-アミノ-4-(2-クロロフェニル)キノリン: mp155-156℃.

参考例6

- (1) 5-クロロ-2'-フルオロ-2-(2-ニトロビニルアミノ)ベンゾフェノン: mp219-221℃.
- (2) 6-クロロ-4-(2-フルオロフェニル)-3-ニトロキノリン: mp150-151℃.

ビニルアミノ)ベンゾフェノン: mp227-228℃.

- (2) 6-クロロ-4-(4-メチルフェニル)-3-ニトロキノリン: mp127-128℃.
- (3) 3-アミノ-6-クロロ-4-(4-メチルフェニル)キノリン: mp144-145℃.

参考例10

- (1) 5-クロロ-2'-メチル-2-(2-ニトロビニルアミノ)ベンゾフェノン: mp184-186℃.
- (2) 6-クロロ-4-(2-メチルフェニル)-3-ニトロキノリン: mp176-177℃.
- (3) 3-アミノ-6-クロロ-4-(2-メチルフェニル)キノリン: mp132-133℃.

参考例11

- (1) 5-クロロ-2'-メトキシ-2-(2-ニトロビニルアミノ)ベンゾフェノン: mp217-218℃.
- (2) 6-クロロ-4-(2-メトキシフェニル)-3-ニトロキノリン: mp213-214℃.

- (3) 3-アミノ-6-クロロ-4-(2-フルオロフェニル)キノリン: mp150-151℃.

参考例7

- (1) 5,3'-ジクロロ-2-(2-ニトロビニルアミノ)ベンゾフェノン: mp195-197℃.
- (2) 6-クロロ-4-(3-クロロフェニル)-3-ニトロキノリン: mp135-136℃.

- (3) 3-アミノ-6-クロロ-4-(3-クロロフェニル)キノリン: mp154-155℃.

参考例8

- (1) 5,4'-ジクロロ-2-(2-ニトロビニルアミノ)ベンゾフェノン: mp218-220℃.
- (2) 6-クロロ-4-(4-クロロフェニル)-3-ニトロキノリン: mp148-149℃.
- (3) 3-アミノ-6-クロロ-4-(4-クロロフェニル)キノリン: mp190-191℃.

参考例9

- (1) 5-クロロ-4'-メチル-2-(2-ニトロビニルアミノ)ベンゾフェノン: mp136-137℃.
- (2) 4-(2-クロロフェニル)-6-メチル-3-ニトロキノリン: mp168-169℃.
- (3) 3-アミノ-4-(2-クロロフェニル)-6-メチルキノリン: mp121-123℃.

参考例12

- (1) 2'-クロロ-5-メチル-2-(2-ニトロビニルアミノ)ベンゾフェノン: mp136-137℃.

- (2) 4-(2-クロロフェニル)-6-メチル-3-ニトロキノリン: mp168-169℃.

- (3) 3-アミノ-4-(2-クロロフェニル)-6-メチルキノリン: mp121-123℃.

参考例13

- (1) 5,2'-ジメチル-2-(2-ニトロビニルアミノ)ベンゾフェノン: mp148-149℃.

- (2) 6-メチル-4-(2-メチルフェニル)-3-ニトロキノリン: mp112-113℃.

- (3) 3-アミノ-6-メチル-4-(2-メチルフェニル)キノリン: 油状物.

参考例14

- (1) 2'-クロロ-5-エチル-2-(2-ニトロ

ビニルアミノ)ベンゾフェノン: mp 180-181°C.

(2) 4-(2-クロロフェニル)-6-エチル-3-ニトロキノリン: mp 151-152°C.

(3) 3-アミノ-4-(2-クロロフェニル)-6-エチルキノリン: mp 91-92°C.

参考例 15

(1) 2'-クロロ-5-イソプロピル-2-(2-ニトロビニルアミノ)ベンゾフェノン: mp 66-67°C.

(2) 4-(2-クロロフェニル)-6-イソプロピル-3-ニトロキノリン: mp 116-117°C.

(3) 3-アミノ-4-(2-クロロフェニル)-6-イソプロピルキノリン: mp 101-102°C.

参考例 16

(1) 5-ブチル-2'-クロロ-2-(2-ニトロビニルアミノ)ベンゾフェノン: mp 43-44°C.

(2-クロロフェニル)-6,8-ジメチル-3-ニトロキノリンを結晶として得た。メタノール-クロロホルムから再結晶。mp 130-131°C. 収量 1.95g (54.2%).

(2) 4-(2-クロロフェニル)-6,8-ジメチル-3-ニトロキノリンを参考例 1-(3)と同様に還元することにより 3-アミノ-4-(2-クロロフェニル)-6,8-ジメチルキノリンを得た。mp 152-154°C. 収率 80.1%.

参考例 19

参考例 18と同様にしてつぎの化合物を得た。

(1) 6-クロロ-4-(2-クロロフェニル)-8-メチル-3-ニトロキノリン: mp 138-139°C.

(2) 3-アミノ-6-クロロ-4-(2-クロロフェニル)-8-メチルキノリン: mp 138-139°C.

参考例 20

参考例 18と同様にしてつぎの化合物を得た。

(1) 6,8-ジメチル-4-(2-メチルフェニル)

(2) 6-ブチル-4-(2-クロロフェニル)-3-ニトロキノリン: mp 96-97°C.

(3) 3-アミノ-6-ブチル-4-(2-クロロフェニル)キノリン: 油状物.

参考例 17

(1) 2'-クロロ-5-フルオロ-2-(2-ニトロビニルアミノ)ベンゾフェノン: mp 118-119°C.

(2) 4-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ-3-ニトロキノリン: mp 85-86°C.

(3) 3-アミノ-4-(2-クロロフェニル)-6-フルオロキノリン: mp 131-133°C.

参考例 18

(1) 2-アミノ-2'-クロロ-3,5-ジメチルベンゾフェノン(1g), アセトン(50ml), 20% 塩酸(20ml), メタゾン酸(4.5g, wet)の混合物を室温で2時間かき混ぜた後4時間加熱還流した。水で希釈しクロロホルムで抽出後、有機層を水洗、乾燥(無水MgSO₄)した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルクロマトで精製することにより、4

-3-ニトロキノリン: mp 101-102°C.

(2) 3-アミノ-6,8-ジメチル-4-(2-メチルフェニル)キノリン塩酸塩: mp 204-206°C.

参考例 21

(1) 6-メトキシ-3-ニトロ-4-フェニルキノリン(3.50g)と47%臭化水素酸(50ml)の混合物を7時間加熱還流した。冷却析出した結晶をろ取し、アセトンから再結晶することにより、6-ヒドロキシ-3-ニトロ-4-フェニルキノリンを黄色針状晶として得た。

収量 3.01g (90.7%). mp 282-284°C. 元素分析値 C₁₅H₁₀N₂O₃として

計算値: C, 67.67; H, 3.79; N, 10.52

実測値: C, 67.68; H, 3.79; N, 10.42

(2) 6-ヒドロキシ-3-ニトロ-4-フェニルキノリン(2.50g)のN,N-ジメチルホルムアミド(30ml)溶液中にN,N-ジメチルチオカルバモイルクロリド(1.28g)及び1,4-ジアザビスクロ[2,2,2]オクタン(1.05g)を加え、

室温で一晩かき混ぜた。氷水中に注ぎ沈殿をろ取してアセトンから再結晶することにより、6-(N,N-ジメチルチオカルバモイルオキシ)-3-ニトロ-4-フェニルキノリンを黄色ブリズム晶として得た。収量 1.70 g (51.2%)。

mp 205-208℃。

元素分析値 $C_{18}H_{15}N_2O_2S$ として

計算値: C, 61.18; H, 4.28; N, 11.89

実測値: C, 61.40; H, 4.28; N, 11.74

(3) 6-(N,N-ジメチルチオカルバモイルオキシ)-3-ニトロ-4-フェニルキノリン (1.50 g) を 215-220℃ で 3 時間加熱した。冷後アセトンから再結晶することにより 6-(N,N-ジメチルカルバモイルチオ)-3-ニトロ-4-フェニルキノリンを淡黄色針状晶として得た。収量 1.30 g (86.7%)。mp 171-173℃。

元素分析値 $C_{18}H_{15}N_2O_2S$ として

計算値: C, 61.18; H, 4.28; N, 11.89

実測値: C, 61.40; H, 4.28; N, 11.74

(4) 6-(N,N-ジメチルカルバモイルチオ)-

元素分析値 $C_{18}H_{15}N_2O_2S$ として

計算値: C, 64.85; H, 4.08; N, 9.45

実測値: C, 64.77; H, 4.07; N, 9.42

(6) 6-メチルチオ-3-ニトロ-4-フェニルキノリン (1.20 g) を参考例 1-(3) と同様にし還元し 3-アミノ-6-メチルチオ-4-フェニルキノリンを無色棒状晶として得た。収量 0.77 g (71.3%)。mp 135-137℃。

元素分析値 $C_{18}H_{15}N_2S$ として

計算値: C, 72.15; H, 5.30; N, 10.52

実測値: C, 72.00; H, 5.31; N, 10.52

参考例 22

(1) 3-アセトアミド-6-クロロ-4-フェニルキノリン (1 g) の N,N-ジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液中に 60% 油性水素化ナトリウム (0.15 g) を加え、室温で 30 分間かき混ぜた後これにヨウ化メチル (0.25 ml) を滴下し、さらに室温で 1 時間かき混ぜた。水で希釈し析出結晶をろ取。メタノール-クロロホルムから再結晶することにより、6-クロロ-3-(N-メチルア

3-ニトロ-4-フェニルキノリン (2.50 g) のジオキサン (100 ml) 溶液中に 2N-NaOH (50 ml) 及びメタノール (20 ml) を加え、室温で 7 時間かき混ぜた。水で希釈後、塩酸酸性とし、析出結晶をろ取。アセトンから再結晶することにより、6-メルカプト-3-ニトロ-4-フェニルキノリンを黄色針状晶として得た。

収量 1.68 g (84.0%)。mp 160-163℃。

元素分析値 $C_{18}H_{13}N_2O_2S$ として

計算値: C, 63.82; H, 3.57; N, 9.92

実測値: C, 63.80; H, 3.49; N, 9.68

(5) 6-メルカプト-3-ニトロ-4-フェニルキノリン (1.55 g) のジオキサン (30 ml) 溶液中に炭酸カリウム (1.14 g) の水 (10 ml) 溶液及びヨウ化メチル (1.17 g) を加え、室温で 2.5 時間かき混ぜた。水で希釈後塩酸酸性とし、結晶をろ取。アセトンから再結晶することにより、6-メチルチオ-3-ニトロ-4-フェニルキノリンを黄色針状晶として得た。収量 1.39 g (85.3%)。mp 131-133℃。

セトアミド)-4-フェニルキノリンを無色結晶として得た。収量 0.96 g (91.4%)。

mp 268-270℃。

元素分析値 $C_{18}H_{15}ClN_2O$ として

計算値: C, 69.57; H, 4.86; N, 9.01

実測値: C, 69.52; H, 4.85; N, 8.89

(2) 6-クロロ-3-(N-メチルアセトアミド)-4-フェニルキノリン (0.9 g)、メタノール (5 ml)、濃塩酸 (5 ml) の混合物を 5 時間還流した。水で希釈し、水酸化ナトリウム水溶液で中和後析出結晶をろ取した。メタノールから再結晶することにより 6-クロロ-3-メチルアミノ-4-フェニルキノリンを淡黄色結晶として得た。収量 0.65 g (83.5%)。mp 139-140℃。

元素分析値 $C_{18}H_{18}ClN_2$ として

計算値: C, 71.51; H, 4.88; N, 10.42

実測値: C, 71.71; H, 4.87; N, 10.45

参考例 22 と同様にしてつぎの参考例 23-28 の化合物を得た。

参考例 23

(1) 6-クロロ-3-(N-エチルアセトアミド)-4-フェニルキノリン: mp 227-228 °C.

(2) 6-クロロ-3-エチルアミノ-4-フェニルキノリン: mp 106-107 °C.

参考例 24

(1) 3-(N-ブチルアセトアミド)-6-クロロ-4-フェニルキノリン: mp 108-110 °C.

(2) 3-ブチルアミノ-6-クロロ-4-フェニルキノリン: mp 71-73 °C.

参考例 25

(1) 6-クロロ-3-(N-ヘプチルアセトアミド)-4-フェニルキノリン: 油状物

(2) 6-クロロ-3-ヘプチルアミノ-4-フェニルキノリン: mp 62-63 °C.

参考例 26

(1) 3-(N-ベンジルアセトアミド)-6-クロロ-4-フェニルキノリン: mp 57-61 °C.

(2) 3-ベンジルアミノ-6-クロロ-4-フェニルキノリン: mp 101-103 °C.

により、6-ジフルオロメチルチオ-3-ニトロ-4-フェニルキノリンを黄色ブリズム晶として得た。収量 94.8 mg (80.5%), mp 101-103 °C.

元素分析値 $C_{15}H_{10}F_2N_2O_2S$ として

計算値: C, 57.83; H, 3.03; N, 8.43

実測値: C, 57.92; H, 3.13; N, 8.37

(2) 上記で得た 6-ジフルオロメチルチオ-3-ニトロ-4-フェニルキノリンを参考例 1-(3) と同様にして還元することにより 3-アミノ-6-ジフルオロメチルチオ-4-フェニルキノリンを油状物として得た。本品は精製せず原料として用いた。

参考例 29

(1) 6-ヒドロキシ-3-ニトロフェニルキノリン (1.00 g) を 2N-NaOH (20 ml) とジオキサン (20 ml) の混合物に溶解し、75-80 °C でクロロジフルオロメタンガスを 8 時間通導した。これを参考例 28-(1) と同様に処理することにより、6-ジフルオロメチルチオ-3-ニトロ-4-

ニルキノリン: mp 140-141 °C.

参考例 27

参考例 1 と同様にしてつぎの化合物を得た。

(1) 5-クロロ-2-(2-ニトロビニルアミノ)-2'-メチルチオベンゾフェノン: mp 88-89 °C.

(2) 6-クロロ-4-(2-メチルチオフェニル)-3-ニトロキノリン: mp 80-82 °C.

(3) 3-アミノ-6-クロロ-4-(2-メチルチオフェニル)キノリン: mp 53-55 °C.

参考例 28

(1) 6-メルカプト-3-ニトロ-4-フェニルキノリン (1.00 g) を 2N-NaOH (20 ml) とジオキサン (20 ml) の混合物に溶解し、75-80 °C でクロロジフルオロメタンガスを 2 時間通導した。水で希釈し、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を 2N-NaOH 水溶液と水で洗浄後無水 $MgSO_4$ で乾燥し、溶媒を留去した。残留物をイソプロピルエーテルから再結晶すること

により、6-ジフルオロメチルチオ-3-ニトロ-4-フェニルキノリンを淡褐色ブリズム晶として得た。収量 79.4 mg, 66.8%, mp 112-114 °C.

元素分析値 $C_{15}H_{10}F_2N_2O_2S$ として

計算値: C, 60.76; H, 3.19; N, 8.86

実測値: C, 61.04; H, 3.24; N, 8.80

(2) 上記で得た 6-ジフルオロメチルチオ-3-ニトロ-4-フェニルキノリンを参考例 1-(3) と同様にして還元することにより 3-アミノ-6-ジフルオロメチルチオ-4-フェニルキノリンを油状物として得た。本品は精製せず原料として用いた。

参考例 30

参考例 1 と同様にしてつぎの化合物を得た。

(1) 8-クロロ-4-(2-クロロフェニル)-6-メチル-3-ニトロキノリン: mp 52-54 °C.

(2) 3-アミノ-8-クロロ-4-(2-クロロフェニル)-6-メチルキノリン: mp 148-149 °C.

参考例31

参考例22と同様にしてつぎの化合物を得た。

- (1) 3-(N-ブチルアセトアミド)-6-クロロ-4-(2-クロロフェニル)キノリン:

mp 108-109°C.

- (2) 3-ブチルアミノ-6-クロロ-4-(2-クロロフェニル)キノリン: mp 90-91°C.

参考例32

- (1) (2-ベンゾイル-4-クロロフェニル)アミノメチレンマロン酸ジエチル(7.0g), 塩化リチウム(3.7g), ジメチルスルホキシド(70ml)の混合物を180°Cで1.5時間加熱した。水で希釈し6-クロロ-4-フェニル-3-キノリンカルボン酸エチルを結晶として得た(3.8g, 70.0%)。エタノールから再結晶し針状晶を得た。

mp 123-124°C.

元素分析値 $C_{18}H_{15}Cl_2NO_4$ として

計算値 C, 69.35; H, 4.53; N, 4.49

実測値 C, 69.32; H, 4.48; N, 4.31

- (2) 6-クロロ-4-フェニル-3-キノリン

3-キノリンカルボン酸メチルを結晶として得た(1.90g, 58.5%)。イソプロピルエーテルから再結晶し無色プリズム晶を得た。mp 117-118°C.

元素分析値 $C_{17}H_{11}ClNO_2$ として

計算値 C, 70.50; H, 4.95; N, 4.30

実測値 C, 70.14; H, 4.97; N, 4.27

- (2) 4-(2-クロロフェニル)-6,8-ジメチル-3-キノリンカルボン酸メチル(0.98g), 水酸化カリウム(0.5g), 80%エタノール(10ml)の混合物を15分加熱還流した。水を加え塩酸で酸性とすることにより4-(2-クロロフェニル)-6,8-ジメチル-3-キノリンカルボン酸を結晶として得た(0.90g, 96.8%)。エタノールから再結晶し無色プリズム晶を得た。

mp 234-235°C.

元素分析値 $C_{18}H_{15}Cl_2NO_2$ として

計算値 C, 69.35; H, 4.53; N, 4.49

実測値 C, 69.10; H, 4.53; N, 4.41

参考例34

カルボン酸エチル(2.5g), 水酸化カリウム(2.24g)及びエタノール(25ml)の混合物を80°Cで10分間加熱した。水で希釈し、塩酸で酸性とすることにより6-クロロ-4-フェニル-3-キノリンカルボン酸を結晶として得た(2.20g, 96.9%)。メタノール-クロロホルムから再結晶し淡黄色プリズム晶を得た。mp 269-270°C.

元素分析値 $C_{18}H_{15}Cl_2NO_2$ として

計算値 C, 67.74; H, 3.55; N, 4.94

実測値 C, 67.77; H, 3.52; N, 4.94

参考例33

- (1) 2-アミノ-2'-クロロ-3,5-ジメチルベンゾフェノン(2.59g), 3,3-ジメトキシプロピオン酸メチル(3.7g), p-トルエンスルホン酸水和物(0.19g), ベンゼン(30ml)の混合物を、Dean-Stark 装置を用いて水を分離しながら16時間加熱還流した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルクロマトで精製することにより、4-(2-クロロフェニル)-6,8-ジメチル-

2-アミノ-2'-クロロ-3,5-ジメチルベンゾフェノン(15.54g), 6N塩酸(60ml), 酢酸エチル(180ml)の混合物中に1-モルホリノ-2-ニトロエテン(9.48g)を加え、60-70°Cでかき混ぜた。2時間後及び4時間後に1-モルホリノ-2-ニトロエテンを各9.48g追加し、さらに4時間かき混ぜた。水で希釈後酢酸エチルで抽出し、抽出液は水、炭酸水素ナトリウム水溶液、水で順次洗浄し、乾燥(無水 $MgSO_4$)した。溶媒を留去し、残留物をエタノールから再結晶することにより、4-(2-クロロフェニル)-6,8-ジメチル-3-ニトロキノリンを黄色結晶として得た(15.75g, 84.1%)。mp 131-132°C. 本品は参考例18-(1)で得たものと同一である。

参考例35

- (1) 参考例34と同様にして6-クロロ-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-ニトロキノリンを得た。mp 188-190°C.

収率83.5%.

- (2) 6-クロロ-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-ニトロキノリンを参考例1-(2)と同様に還元し、3-アミノ-6-クロロ-4-(3,4-ジメトキシフェニル)キノリンを得た。mp 187-190°C. 収率 92.9%.

参考例 35 と同様にしてつぎの参考例 36~37 の化合物を得た。

参考例 36

- (1) 4-(2-クロロフェニル)-6,7-ジメチル-3-ニトロキノリン: mp 156-157°C. 収率 50.9%.
- (2) 3-アミノ-4-(2-クロロフェニル)-6,7-ジメチルキノリン: mp 194-195°C. 収率 68.9%.

参考例 37

- (1) 4-(2-クロロフェニル)-6,7,8-トリメチル-3-ニトロキノリン: mp 190-191°C. 収率 53.3%.
- (2) 3-アミノ-4-(2-クロロフェニル)-

計算値 C, 76.70; H, 7.44; N, 5.59

実測値 C, 76.70; H, 7.53; N, 5.52

参考例 39

- (1) 2-アミノ-2'-クロロ-3,5-ジメチルベンゾフェノン(20.0g), 2,2-ジメチルプロピオニトリル(11.5g), p-トルエンスルホン酸水和物(1.46g), トルエン(200ml)の混合物を Dean-Stark 装置を用いて水を分離しながら3時間加熱還流した。炭酸水素ナトリウム水溶液、水で洗浄後無水MgSO₄で乾燥し溶媒を留去した。残留結晶をろ取りヘキサンで洗浄することにより4-(2-クロロフェニル)-6,8-ジメチル-3-キノリンカルボニトリルを得た(20.7g, 92.0%)。エタノールから再結晶し淡黄色板状晶を得た。mp 153-154°C.

元素分析値 C₁₈H₁₃ClN₂として

計算値 C, 73.85; H, 4.48; N, 9.57

実測値 C, 73.66; H, 4.42; N, 9.54

- (2) 4-(2-クロロフェニル)-6,8-ジメチル-3-キノリンカルボニトリル(0.5g), 6N

6,7,8-トリメチルキノリン: mp 116

-118°C. 収率 79.8%.

参考例 38

2,6-ジ-tert-ブチル-4-メチルフェノール(2.34g), N-ブロモコハク酸イミド(1.88g), 四塩化炭素(25ml)の混合物を2時間加熱還流し、不溶の沈でん物をろ去することにより4-ブロモメチル-2,6-ジ-tert-ブチルフェノールの溶液を得た。これに3-アミノ-4-(2-クロロフェニル)-6,8-ジメチルキノリン(2.0g)を加え、室温で5時間かき混ぜた。クロホルムで希釈後水洗、乾燥(無水MgSO₄)し、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルクロマトで精製後アセトン-イソプロピルエーテルから再結晶することにより、4-(2-クロロフェニル)-3-(2,6-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)アミノ-6,8-ジメチルキノリンを無色ブリズム晶として得た(1.59g, 44.9%). mp 183-185°C.

元素分析値 C₃₁H₃₁ClN₂として

-水酸化ナトリウム(1.5ml), 2-メトキシエタノール(3ml)の混合物をかき混ぜながら8時間加熱還流した。水を加え塩酸性とし、析出結晶をろ取することにより4-(2-クロロフェニル)-6,8-ジメチル-3-キノリンカルボン酸を得た(0.46g, 86.8%)。エタノールから再結晶し無色ブリズム晶を得た。mp 234-235°C. 本品は参考例33で得たものと同一である。

参考例 40

(1) 参考例39-(1)で得た4-(2-クロロフェニル)-6,8-ジメチル-3-キノリンカルボニトリル(17.6g), 97%硫酸(120ml)の混合物を室温で24時間かき混ぜた。氷水中に加え、アンモニア水でアルカリ性とした後酢酸エチルで抽出した。抽出液は水洗、無水MgSO₄で乾燥後溶媒を留去し、残留物にメタノールを加えることにより4-(2-クロロフェニル)-6,8-ジメチル-3-キノリンカルボキサミド・メタノールソルベートを結晶として得た(18.5g, 90.2%)。メタノールから再結晶し無色ブリズム晶を

得た。mp 163-164℃。

元素分析値 $C_{11}H_{11}C_2N_2O \cdot CH_3O$ として

計算値 C, 66.57; H, 5.59; N, 8.17

実測値 C, 66.75; H, 5.52; N, 8.19

(2) 水酸化ナトリウム(10.4g)の水(100ml)

溶液に氷冷下かき混ぜながら臭素(3.2ml)を滴

下した。ついで4-(2-クロロフェニル)-6,

8-ジメチル-3-キノリンカルボキサミド・メ

タノールソルベート(18.5g)のジオキサン

(100ml)溶液を滴下し、室温で30分、90℃

で40分間かき混ぜた。6N-塩酸でpH1に調

整し、室温で30分かき混ぜた後少量の赤色沈

下物をろ去し、ろ液を6N-水酸化ナトリウムで

アルカリ性とした。さらに水で希釈後酢酸エチル

で抽出し、抽出液は水洗、無水 $MgSO_4$ で乾燥後

溶媒を留去した。残留物にヘキサンを加えて結晶

化させることにより、3-アミノ-4-(2-ク

ロロフェニル)-8,8-ジメチルキノリンを得た

(14.0g, 91.7%)。エタノールから再結晶し

無色プリズム晶を得た。mp 151-152℃。

元素分析値 $C_{11}H_{11}C_2NO_2S$ として

計算値 C, 57.21; H, 4.36; N, 3.03

実測値 C, 57.16; H, 4.24; N, 3.17

(2) 2-トシルアミノ-5-クロロ-2'-ヒド

ロキシ-3',4'-ジメトキシベンゾフェノン(5.

89g)と70%硫酸(50ml)との混合物を90℃

で1時間加熱した後水で希釈し、クロロホルムで

抽出した。クロロホルム層は水洗、乾燥(無水 Mg

SO_4)後濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトで

精製した。エーテル-ヘキサンから再結晶すること

により、2-アミノ-5-クロロ-2'-ヒド

ロキシ-3',4'-ジメトキシベンゾフェノンを

無色プリズム晶として得た(3.01g, 76.8%)。

mp 112-115℃。

元素分析値 $C_{11}H_{11}C_2NO_2$ として

計算値 C, 58.55; H, 4.59; N, 4.55

実測値 C, 58.65; H, 4.61; N, 4.51

参考例 4 2

参考例 4 1 で得た 2-アミノ-5-クロロ-

2'-ヒドロキシ-3',4'-ジメトキシベンゾフェ

本品は参考例 1 8 で得たものと同一である。

参考例 4 1

(1) 5-クロロ-2-トシルアミノ安息香酸

(14.0g), 塩化チオニル(30ml), N,N-ジメ

チルホルムアミド(0.5ml)の混合物を40分加

熱還流した後減圧下に濃縮乾固した。残留物を1,

2-ジクロロエタン(100ml)に溶解し、無水塩

化アルミニウム(6.88g)を加え、室温で10分

かき混ぜた後1,2,3-トリメトキシベンゼン

(8.67g)を加えた。室温で10分間かき混ぜ、

さらに45分間加熱還流した。冷後2N塩酸を加

え室温で30分かき混ぜた後有機層を分取し、希

水酸化ナトリウム水溶液で抽出した。アルカリ層

は塩酸で酸性とし、クロロホルムで抽出した。ク

ロロホルム層は水洗後乾燥(無水 $MgSO_4$)し、溶

媒を留去した。残留物をアセトンから再結晶する

ことにより2-トシルアミノ-5-クロロ-2'

-ヒドロキシ-3',4'-ジメトキシベンゾフェ

ノンをプリズム晶として得た(5.89g, 29.6

%)。mp 185-187℃。

ノンから参考例 3 5 と同様にしてつぎの化合物を
得た。

(1) 6-クロロ-4-(2-ヒドロキシ-3,4

-ジメトキシフェニル)-3-ニトロキノリ

ン: mp 156-158℃。収率 91.8%。

(2) 3-アミノ-6-クロロ-4-(2-ヒド

ロキシ-3,4-ジメトキシフェニル)キノリ

ン: mp 198-201℃。収率 60.5%。

参考例 4 3

(1) 6-クロロ-4-(2-ヒドロキシ-3,4

-ジメトキシフェニル)-3-ニトロキノリン(1.

20g), N,N-ジメチルホルムアミド(20ml),

粉末炭酸カリウム(0.92g), ヨウ化メチル(0.

41ml)の混合物を0℃で10分、室温で2時間か

き混ぜた。水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、抽

出液は水洗後乾燥(無水 $MgSO_4$)した。溶媒を留

去し、残留物をメタノールから再結晶することに

より、6-クロロ-4-(2,3,4-トリメトキ

シフェニル)-3-ニトロキノリンを黄色プリズ

ム晶として得た(1.12g, 89.6%)。

mp 114-116℃.

(2) 6-クロロ-4-(2,3,4-トリメトキシフェニル)-3-ニトロキノリンを参考例1-(2)と同様に還元し、3-アミノ-6-クロロ-4-(2,3,4-トリメトキシフェニル)キノリンを得た。mp 180-181℃. 収率 95.9%.

参考例 44

参考例 35 と同様にしてつぎの化合物を得た。

(1) 4-(2-クロロフェニル)-5-メチル-3-ニトロキノリン: mp 147-148℃. 収率 69.8%.

(2) 3-アミノ-4-(2-クロロフェニル)-5-メチルキノリン: mp 152-153℃. 収率 97.8%.

発明の効果

キノリン誘導体(1)またはその塩は優れた A C A T 阻害作用を有しかつ安全性が高いので、本発明により新しい動脈硬化用剤が提供される。

代理人 弁理士 岩 田 弘

第1頁の続き

| | | |
|-----------------------|------|---------|
| ⑤Int.Cl. ⁵ | 識別記号 | 庁内整理番号 |
| A 61 K 31/47 | ABX | |
| | ADN | |
| | AED | 7375-4C |
| C 07 D 215/60 | | 8413-4C |
| 401/12 | | 7451-4C |
| 405/12 | | 9051-4C |
| 409/12 | | 9051-4C |

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.